

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

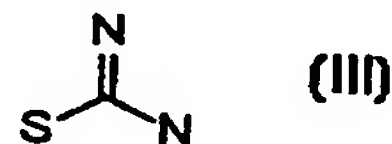
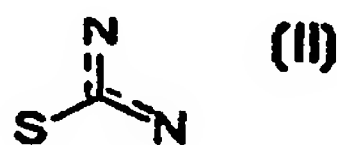
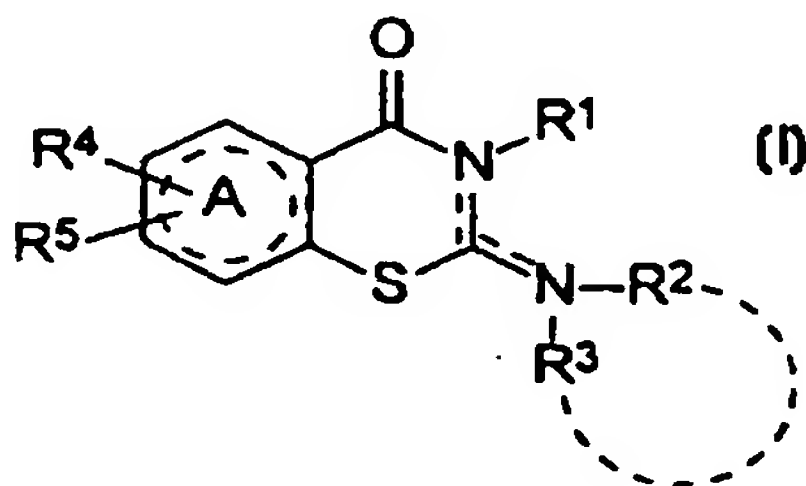


(51) 国際特許分類6 A61K 31/54, C07D 513/04	A1	(11) 国際公開番号 WO97/17970
		(43) 国際公開日 1997年5月22日(22.05.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03339	(22) 国際出願日 1996年11月14日(14.11.96)	(30) 優先権データ 特願平7/296857 1995年11月15日(15.11.95)	JP	坂本修一(SAKAMOTO, Shuichi)[JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市神谷六丁目19番27 Ibaraki, (JP) 大野和茂(OHNO, Kazushige)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-219 Ibaraki, (JP) 岡田正路(OKADA, Masamichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-305 Ibaraki, (JP) 塚本紳一(TSUKAMOTO, Shin-ichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市小野川四丁目14番 Ibaraki, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)	(72) 発明者: および	(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 穴倉淳一(SHISHIKURA, Jun-ichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-224 Ibaraki, (JP) 井波 寛(INAMI, Hiroshi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-403 Ibaraki, (JP) 安永智之(YASUNAGA, Tomoyuki)[JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市南三丁目13番18 Ibaraki, (JP) 平野祐明(HIRANO, Masaaki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-406 Ibaraki, (JP)	(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
添付公開書類 国際調査報告書				

(54) Title: KAINIC ACID NEURONOTOXICITY INHIBITORS AND PYRIDOTHAZINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 カイニン酸神経細胞毒性阻害剤及びピリドチアジン誘導体



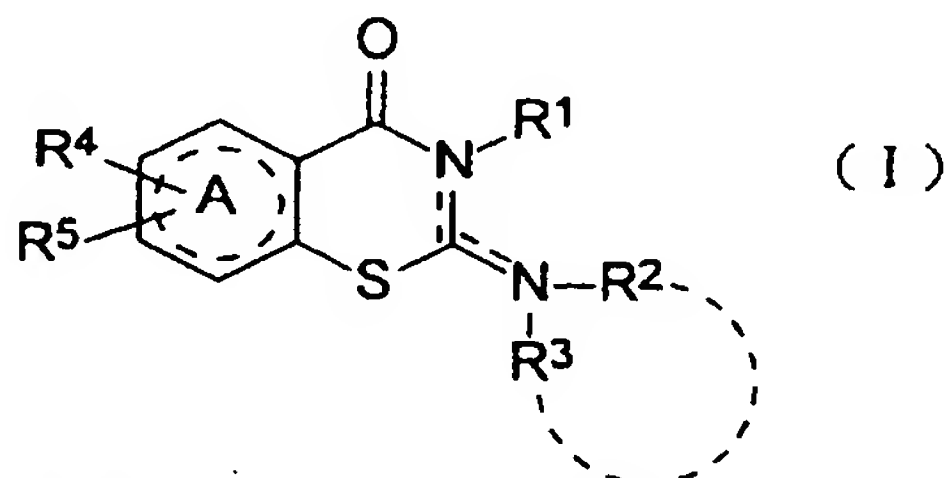
(57) Abstract

Neuron protective agents on the basis of the inhibition of neuronotoxicity of kainic acid and compounds useful as such agents. Pyridothiazine derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof and neuronotoxicity inhibitors containing as the active ingredient these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A represents a pyridine ring; formula (II) represents formula (III) or formula (IV); and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl, carboxy or lower alkoxy carbonyl or does not exist, or R^2 and R^3 together form a nitrogenous heterocycle optionally having a nitrogen atom as another heteroatom, being fused with a benzene ring, or being substituted by lower alkyl.

(57) 要約

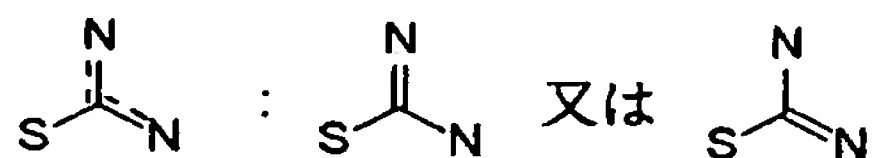
カイニン酸神経細胞毒性阻害に基づく神経細胞保護剤及びカイニン酸神経細胞毒性阻害に基づく神経細胞保護剤として有用な化合物。

下記一般式 (I) で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害、及び下記一般式 (I) で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す)

A環：ピリジン環



R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵：同一又は異なって、水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、若しくは存在しない、又はR²、R³が一体となって他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、ベンゼン環と縮合していても良く、低級アルキル基を置換基とし有していても良い含窒素ヘテロ環を形成しても良い)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	VI	ヴァティカン共和国	TC	タークス
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイアランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェッコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明 細 書

カイニン酸神経細胞毒性阻害剤及びピリドチアジン誘導体

技術分野

本発明は、ピリドチアジン誘導体またはその塩を有効成分とする AMPA 受容体応答に対する非競合的作用に基づく強いカイニン酸神経細胞毒性阻害剤に関する。更にカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有することによる神経細胞保護作用、抗神経変性疾患作用、抗精神疾患作用、抗疼痛作用及び抗緑内障作用を有するピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩に関する。

背景技術

L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸等の興奮性アミノ酸は、中枢神経系の伝達物質であることが知られている。これらの興奮性アミノ酸により神経細胞が過剰に興奮することで、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン氏病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆症、脳虚血、酸素欠乏、糖尿病、低血糖、薬物依存、頭部外傷等に観察される神経変性が起こり、さらには精神及び運動機能の不全症等につながると言われている。そこで、これらの興奮性アミノ酸の異常な働きを調節できる薬物は、上記神経変性疾患及び精神疾患に有用であると考えられている。さらに、最近の研究では、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、疼痛、緑内障等にも有効であることが示されている。

興奮性アミノ酸は、シナプス後部又はシナプス前部に存在する特異的受容体を介して作用を発現する。この様な受容体は、現在のところ電気生理学的及び神経生化学的証拠に基づいて、次の三つのグループに分類されている。

- 1) NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体
- 2) non-NMDA 受容体
 - a) AMPA (2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸) / カイニン酸受容体
 - b) カイニン酸受容体
- 3) 代謝調節型グルタミン酸受容体

L-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸は上記の受容体を活性化し、興奮を伝達する。

NMDA、AMPA及びカイニン酸の過剰量を神経細胞に作用させると細胞死が起こる。NMDA受容体の選択的拮抗薬である2-アミノ-5-ホスホノバレール酸あるいは2-アミノ-7-ホスホノヘプタン酸は、NMDAによる神経細胞障害、てんかん、脳虚血実験動物モデルの神経細胞障害等に有効であると報告されている(J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 250, 100 (1989) : J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737 (1987) : Science, 226, 850 (1984))。

NMDA受容体はグリシンにより、アロステリック制御を受けていると報告されている(Nature, 325, 529 (1987))。グリシンは、NMDA受容体上に存在するグリシン受容体を介して作用を発現するが、この受容体の拮抗薬であるHA-966がやはり脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている(米国神経科学会 1989)。

また、AMPA受容体の選択的拮抗薬であるNBQX (6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[f]キノキサリン)が脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている(Science, 247, 571 (1990))。

通常AMPA受容体は、非常に早い脱感作を受けることが報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 2834 (1988))。この作用により、神経細胞はグルタミン酸による過剰興奮から保護されていると考えられている(Neuron, 5, 61 (1990))。脱感作を阻害する薬剤として、シクロチアジドが見いだされ(J. Neurosci., 13, 3904 (1993))、この薬剤により、AMPAによる神経細胞死が増強されることが報告されている(J. Neurochem., 60, 1171 (1993))。さらに、AMPA受容体応答に非競合的な拮抗作用を示すことが知られていたGYKI52466(Neurosci. Lett., 125, 5 (1993))が、シクロチアジドによる脱感作の阻害に拮抗すると報告され(Neuron, 10, 51 (1993))、さらにこの薬剤は、脳虚血の実験動物モデルで有効

であると報告されている (Stroke, 23, 861 (1992))。

一方、ピリドチアジン誘導体としてはいくつか報告されているが (Collect. Czech. Chem. Commun., 48 (11), 3315 (1983); Roczn. Chem., 49 (4), 748 (1975); Acta. Polon. Pharm., 38 (2), 145 (1981); Il Farmaco. Ed. Sc., 41 (12), 964 (1986))、抗セロトニン作用、抗けいれん作用、抗うつ作用、鎮痛作用、抗炎症作用が報告されているのみで、AMPA受容体応答に非競合的な拮抗作用を有すること及びカイニン酸神経細胞毒性阻害作用については知られていない。

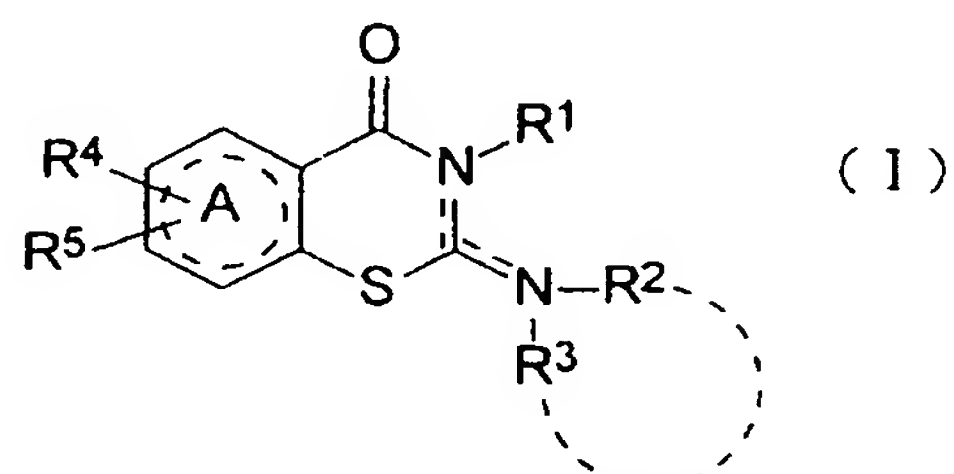
発明の開示

本発明者らは、ピリドチアジン誘導体について研究を行った結果、GYKI 52466より優れたAMPA受容体応答に非競合的な拮抗作用を有し、その作用に基づく特に強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有する化合物を見だし本発明を完成した。

即ち、本発明はAMPA受容体応答に対する非競合的な拮抗作用に基づく強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有する下記一般式 (I) で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬、さらに神経細胞保護剤、神経変性疾患治療剤、精神疾患治療剤、疼痛治療剤及び緑内障治療剤であるカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有する本発明化合物 (I) 又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬、特にハンチントン舞踏病、パーキンソン氏病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆症、脳虚血、酸素欠乏、糖尿病、低血糖、薬物依存症、頭部外傷、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症の治療剤であるカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有する本発明化合物 (I) 又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬を提供することを目的とするものである。

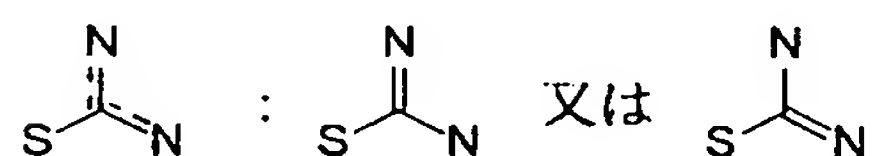
また、本発明はこれら疾患のいずれかの治療剤を製造するための本発明化合物 (I) 又は製薬学的に許容されるその塩の使用、あるいはこれら疾患のいずれかの患者に本発明化合物 (I) 又は製薬学的に許容されるその塩の有効量を投与す

るこれら疾患のいずれかの治療方法を含む。

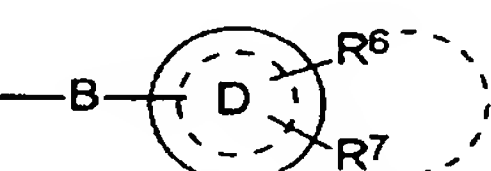


(式中の記号は以下の意味を示す)

A環：ピリジン環



R¹及びR³：どちらか一方は存在せず、他方は水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又は低級アルカノイル基

R²：式  で示される基、又は低級アルキル基を置換基として有していても良く、窒素原子を有していても良いモノ若しくはオリゴシクロアルカン

B：結合又は低級アルキレン基

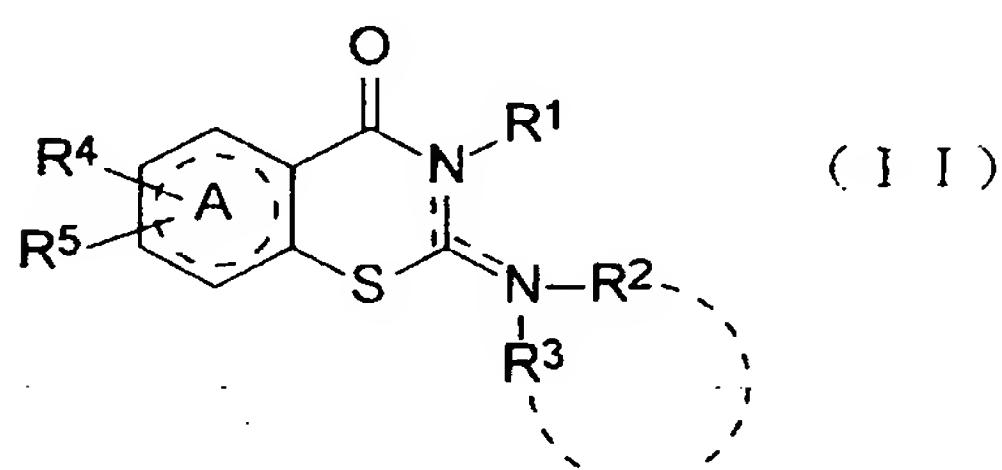
D環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良い、5乃至6員芳香環

R⁶及びR⁷：同一又は異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、又は隣接するR⁶とR⁷は一体となって窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良く、低級アルキル基を置換基として有していても良い5乃至7員環を形成しても良い

但し、 R^2 と R^3 は一体となって他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基を有していても良いベンゼン環と縮合していても良く、置換基を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

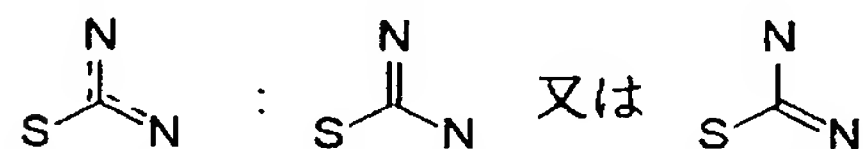
R^4 及び R^5 ：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアリール基)

また、本発明の他の目的は下記一般式 (I I) で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩の提供、あるいは本発明化合物 (I I) 又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物の提供にある。

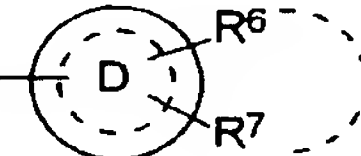


(式中の記号は以下の意味を示す)

A環：ピリジン環



R^1 及び R^3 ：どちらか一方は存在せず、他方は置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又は低級アルカノイル基

R^2 ：式 ---B---  で示される基、又は低級アルキル基を置換基として有していても良く、窒素原子を有していても良いモノ若しくはオリゴシクロアルカン

B：結合又は低級アルキレン基

D環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良い、5乃至6員芳香環

R^6 及び R^7 ：同一又は異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸

基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、又は隣接する R^6 と R^7 は一体となって窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良く、低級アルキル基を置換基として有していても良い5乃至7員環を形成しても良い

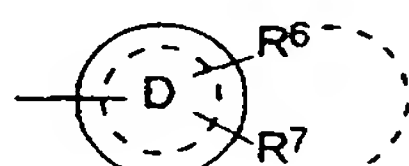
但し R^2 と R^3 は一体となって

(1) 置換基を有し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

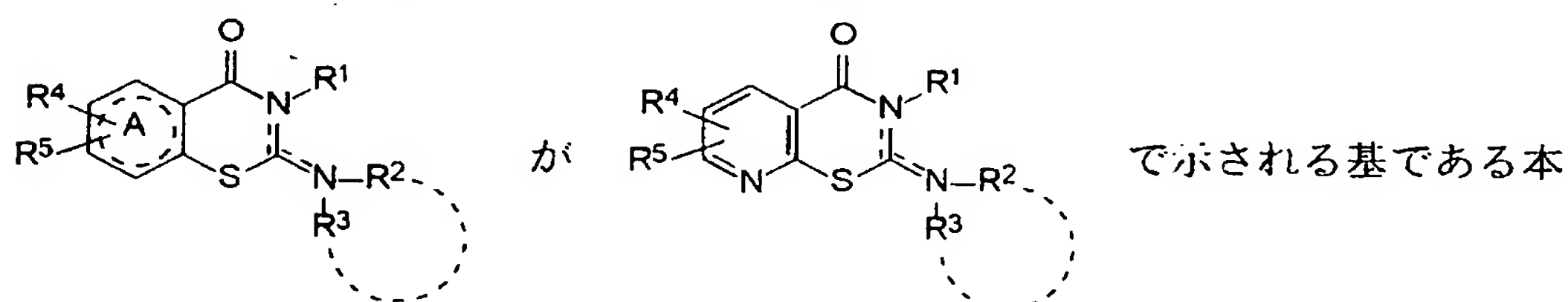
(2) 置換基を有していても良いベンゼン環と縮合し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基を有していてもよい、5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

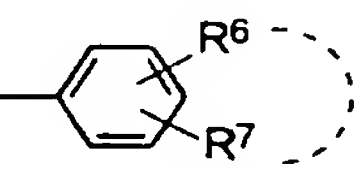
R^4 及び R^5 ：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアリール基

但し、 R^1 及び R^3 のどちらか一方がメチル基でBが結合の場合は、 R^6 又は R^7 のどちらか一方は水素原子以外の基を表す)

好ましい化合物としては、 R^2 が式  で示される基であり、

R^1 及び R^3 のどちらか一方が存在せず、他方が置換基を有していても良い低級アルキル基である本発明化合物 (I I) であり、さらに好ましくは



発明化合物 (I I) であり、さらに好ましくは R^2 が式  で示される基である本発明化合物 (I I) であり、特に好ましくは2-[N-メチル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チ

アジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-メチル-N-(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-エチル-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル又は製薬学的に許容されるその塩；2-[N-(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又は製薬学的に許容されるその塩である。

以下、上記一般式(1, 11)について詳述する。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的に例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基である。

「低級アルケニル基」としては、具体的に例えば、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ブテン-2-イル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-ブテン-2-イル、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、

好ましくはアリル基、2-ブテニル基であり、特に好ましくはアリル基である。

「低級アルキニル基」としては、具体的に例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-メチルエチニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ブチン-2-イル基、2-メチル-1-プロピニル基、3-ブチン-2-イル、2-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基であり、特に好ましくは2-プロピニル基である。

「低級アルカノイル基」としては、具体的に例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基である。

「窒素原子を有していても良いモノ若しくはオリゴシクロアルカン」とは環原子4乃至16個の単環系、2環系若しくは3環系架橋炭化水素環基及びその任意の炭素原子が窒素原子に置き換わったアザシクロ環を意味し、具体的に例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ビスクロ[2, 1, 1]ヘキサン、ビスクロ[3, 1, 1]ヘプタン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン、ビスクロ[3, 2, 1]オクタン、ビスクロ[3, 2, 2]ノナン、ビスクロ[3, 3, 1]ノナン、ビスクロ[4, 3, 1]デカン、ノルボルナン、アダマンタン、トリシクロ[3, 3, 1, 1^{3,7}]デカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン、ノナヒドロアゾニン、キヌクリジン、ジアザビスシクロウンデセン等が挙げられ、好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロアゼピン、キヌクリジンであり、特に好ましくはシクロヘキサン、ノルボルナン、ピペリジンである。

「低級アルキレン基」としては、具体的に例えば、メチレン基、エチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、メチルエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基等が挙げられ、好ましくはメチレン基、エチレン基であり、特に好ましくはメチレン基である。

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上のヘテロ原子を 1 乃至 2 個それぞれ有していても良い、5 乃至 6 員芳香環」としては、具体的に例えばピロール、イミダゾール、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等が挙げられ、好ましくはピロール、フラン、チオフェン、ピリジンであり、特に好ましくはチオフェン、ピリジンである。

「シクロアルキル基」とは環原子 3 乃至 8 個の炭化水素環基を意味し、具体的に例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

「アリール基」としては、具体的には、炭素環アリール基を意味し、例えばフェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、ナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「低級アルコキシ基」としては、具体的に例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基であり、特に好ましくはメトキシ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、具体的に例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、1-エチルブトキシカルボニル基、2-エチルブトキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基であり、特に好ましくはエトキシカルボニル基である。

「ハロゲン低級アルコキシ基」とは、ハロゲン原子が任意の位置に置換した上記低級アルコキシ基を意味し、具体的に例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリブロモメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1-クロロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、1-ブロモエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1-ジクロロエトキシ基、1, 2-ジクロロエトキシ基、2, 2-ジクロロエトキシ基、1, 1-ジブロモエトキシ基、1, 2-ジブロモエトキシ基、2, 2-ジブロモエトキシ基、1, 1, 2-トリフルオロ

エトキシ基、1, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1, 2-トリクロロエトキシ基、1, 2, 2-トリクロロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、1, 1, 2-トリブロモエトキシ基、1, 2, 2-トリブロモエトキシ基、2, 2, 2-トリブロモエトキシ基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリブロモメトキシ基であり、特に好ましくはトリフルオロメトキシ基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子又は臭素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基が1乃至2個置換したアミノ基を意味し、具体的に例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基である。

「低級アルコキシアミノ基」としては、具体的に例えば、メトキシアミノ基、エトキシアミノ基、プロポキシアミノ基、イソプロポキシアミノ基、ブトキシアミノ基、イソブトキシアミノ基、sec-ブトキシアミノ基、tert-ブトキシアミノ基、ペンチルオキシアミノ基、イソペンチルオキシアミノ基、ネオペンチルオキシアミノ基、tert-ペンチルオキシアミノ基、1-メチルブトキシアミノ基、2-メチルブトキシアミノ基、1, 2-ジメチルプロポキシアミノ基、ヘキシルオキシアミノ基、イソヘキシルオキシアミノ基、1-メチルペンチルオキシアミノ基、2-メチルペンチルオキシアミノ基、3-メチルペンチルオキシアミノ基、1, 1-ジメチルブトキシアミノ基、1, 2-ジメチルブトキシアミノ基、2, 2-ジメチルブトキシアミノ基、1, 3-ジメチルブトキシアミノ基、2, 3-ジメチルブトキシアミノ基、3, 3-ジメチルブトキシアミノ基、1-エチルブトキシアミノ基、2-エチルブトキシアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシアミノ基、1-エチル-1-メチルプロポキシアミノ基、1-エチル-2-メチルプロポキシアミノ基等が挙げられ、好ましくはメトキシアミノ基、エトキシアミノ基である。

「 R^6 と R^7 は一体となって窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良く、低級アルキル基を置換基として有していても良い5乃至7員環を形成しても良い」としては、具体的に例えば、シクロペンテン、シクロペンタジエン、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、トリアゾール、トリアゾリン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、アザシクロヘプテン、アザシクロヘプタジエン、フラン、ジヒドロフラン、ピラン、ジヒドロピラン、ジオキソール、ジオキシン、ジヒドロジオキシン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、オキサゾール、オキサゾリン、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール等が挙げられ、好ましくはベンゼン、シクロペンテン、シクロヘプテン、フラン、ジヒドロフラン、ジオキソール、ジヒドロジオキシン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、チアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジンであり、特に好ましくはベンゼン、シクロヘプテン、ジオキソール、ジヒドロジオキシン、チアゾール、ピリジンである。

「 R^2 と R^3 とは一体となって他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基を有していても良いベンゼン環と縮合していても良く、置換基を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い」としては、具体的に例えば、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピラジン、ジヒドロピラジン、ピペラジン、ホモピペラジン、アゼピン、ヘキサヒドロアゼピン、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、ベンズイミダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンズアゼピン、ジヒドロベンズアゼピン、テトラヒドロベンズアゼピン、ベンゾジアゼピン等が挙げられ、好ましくはジヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、ピペラジン、インドリン、イソイ

ンドリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、ジヒドロベンズアゼピンであり、特に好ましくはジヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロベンズアゼピンである。含窒素ヘテロ環の置換基としては1乃至2個の低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、オキソ基又は低級アルキル基、水酸基若しくは低級アルコキシ基を置換基として有していても良いフェニル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オキソ基、低級アルコキシ基を置換基として有していても良いフェニル基であり、特に好ましくはメチル基、水酸基、エトキシカルボニル基、オキソ基、メトキシ基を有していても良いフェニル基である。ベンゼン環の置換基としては1乃至2個の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、塩素原子、臭素原子であり、特に好ましくは臭素原子である。

「置換基を有し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い」としては、具体的に例えば、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ピペラジン、ホモピペラジン、アゼピン、ヘキサヒドロアゼピン等が挙げられ、好ましくはピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロアゼピンであり、特に好ましくはピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ヘキサヒドロアゼピンである。置換基としては1乃至2個の低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、オキソ基又は低級アルキル基、水酸基若しくは低級アルコキシ基を置換基として有していても良いフェニル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オキソ基、低級アルコキシ基を置換基として有していても良いフェニル基であり、特に

好ましくはメチル基、水酸基、エトキシカルボニル基、オキソ基、メトキシ基を有していても良いフェニル基である。

「置換基を有していても良いベンゼン環と縮合し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基として有していてもよい、5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い」としては、具体的に例えば、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、ベンズイミダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズアゼピン、ベンゾジアゼピン等が挙げられ、好ましくはインドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロベンズアゼピンであり、特に好ましくはインドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロベンズアゼピンである。含窒素ヘテロ環の置換基としては1乃至2個の低級アルキル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。ベンゼン環の置換基としては1乃至2個の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、塩素原子、臭素原子であり、特に好ましくは臭素原子である。

「置換基を有していても良い低級アルキル基」の「置換基」としては、具体的に例えば、1乃至2個のシアノ基、オキソ基、カルボキシル基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、オキソ基を1乃至2個置換基として有していても良いアリアル基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1乃至4個有していても良く、ベンゼン環と縮合していても良い5乃至6員芳香環等が挙げられ、好ましくはシアノ基、オキソ基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、水酸基、メトキシ基、アセチルオキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、テトラゾリル基、ハロゲノチエニル基、

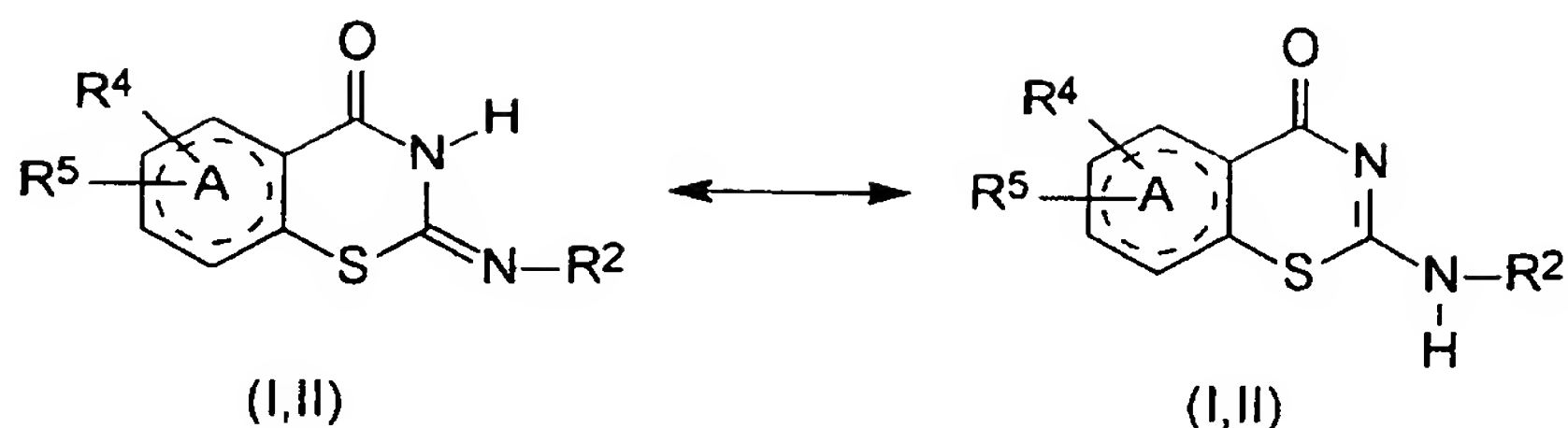
ジオキソラニル基、フタロイル基、低級アルコキシフェニル基、ピリジル基であり、特に好ましくは、シアノ基、水酸基、オキソ基、ピリジル基である。

「低級アルカノイルオキシ基」としては、具体的に例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基又はヘキサノイルオキシ基等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基であり、特に好ましくはアセチルオキシ基である。

「モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基」とは、上記低級アルキル基が1乃至2個置換したカルバモイル基を意味し、具体的に例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられ、好ましくはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基である。

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1乃至4個有していても良く、ベンゼン環と縮合していても良い5乃至6員ヘテロ環」としては、具体的に例えば、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、フラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、ジオキサン、チオフェン、インドール、インドリン、イソインドリン、ベンズイミダゾール、ベンズトリアゾール、キノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン等が挙げられ、好ましくはピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ジオキソラン、ジオキサン、チオフェン、ピリジン、インドリン、イソインドリンであり、特に好ましくはテトラゾール、ジオキソラン、チオフェン、ピリジンである。

本発明化合物(I, II)はピリドチアジン骨格に基づき互変異性体が存在する。従って、R¹が水素原子の本発明化合物(I, II)と、R³が水素原子の本発明化合物(I, II)は同一化合物である。



本発明化合物（I、II）は、基の種類によっては不斉炭素原子、二重結合を有することがある。従って本発明化合物（I、II）には、光学異性体、幾何異性体（シス体、トランス体）など各種の異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

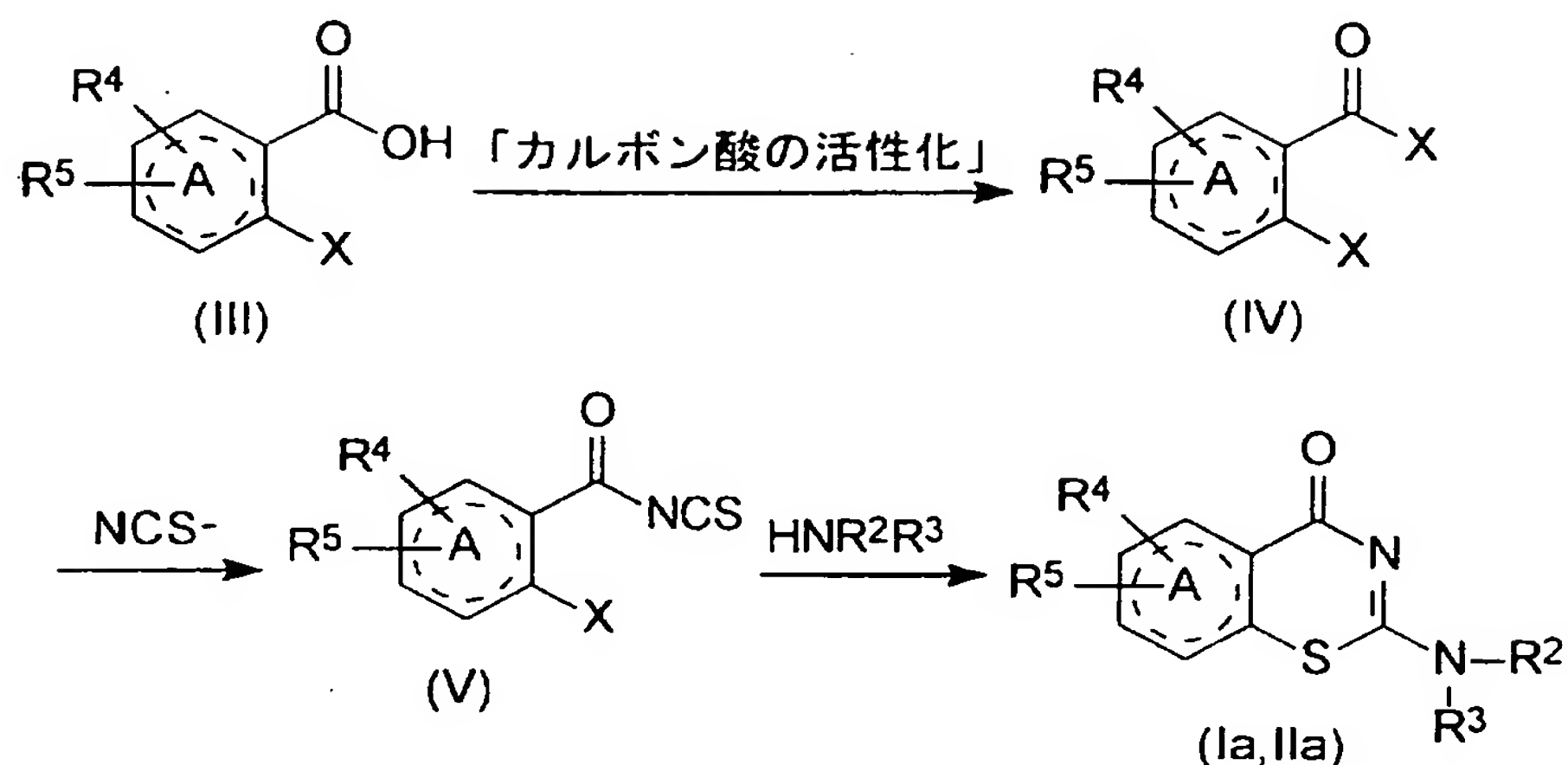
本発明化合物（I、II）は酸と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩を挙げることができる。

さらに、本発明化合物（I、II）又はその塩は、水和物、エタノール和物等の各種溶媒和物として、あるいはそれらの結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明化合物にはそれら各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

（製造法）

本発明化合物は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

（第一製法）



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵は前記の意味を有する。Xはトシルオキシ基、メシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子等の脱離基である。)

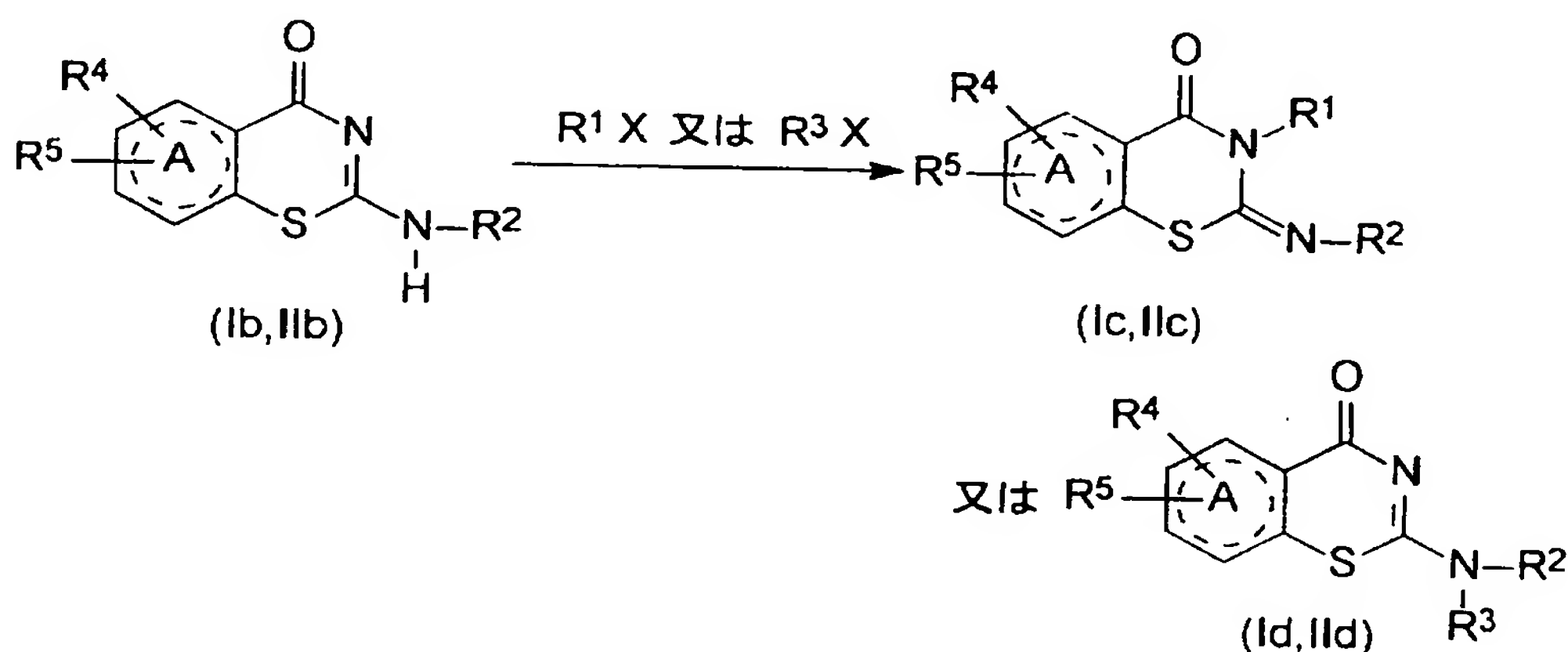
原料(III)のカルボキシル基を活性化させ活性中間体(IV)を合成し、その後にチオシアン酸塩を反応させることでアシルイソチオシアナート(V)を製造することができる。これに1級あるいは2級アミンを反応させることで本発明化合物(Ia, IIa)を製造することができる。

活性中間体(IV)は、原料(III)と塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化トシル、塩化メシル、塩化トリフルオロメタンスルホニル等を反応させることで製造できる。このさいの溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン(THF)、エーテル、アセトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の本反応に関与しない有機溶媒を用いるかあるいは、本反応は無溶媒で行うことができる。またこのさい、ジメチルホルムアミド(DMF)あるいは三級アミン等を反応を促進させるために用いることができ、また本反応は0℃から加熱下行うことができる。

アシルイソチオシアナート(V)を製造するさいに使用するチオシアン酸塩としては、チオシアン酸アンモニウム、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウム等を用いることができる。このとき溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、THF、エーテル、アセトン、DMSO等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができ、また本反応は0℃から加熱下行うことができる。

本発明化合物（I a, I I a）を製造するさいの溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、THF、エーテル、アセトン、DMSO等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができ、また本反応は0℃から加熱下行うことができる。

（第二製法）

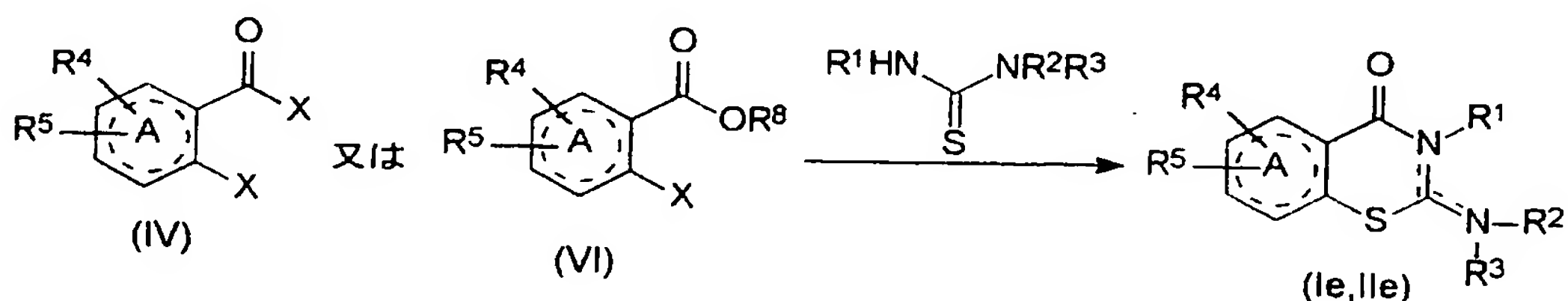


（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Xは前記の意味を有する。）

第一製法で製造された本発明化合物の内 R^3 が水素である化合物（I b, I I b）にアルキル化剤（ R^1X 又は R^3X ）を塩基存在下反応させることで本発明化合物（I d, I I d）を製造することができる。

この際の塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミド等を用いることができ、溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、THF、エーテル、アセトン、DMSO等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができる。また本反応は0℃から加熱下行うことができる。

（第三製法）



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Xは前記の意味を有する。 R^8 は低級アルキル基を表す。）

活性中間体（I V）又はニコチン酸エステル誘導体（V I）とチオウレア誘導

体を反応させることで本発明化合物（I e, I I e）を製造することができる。このさいの溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、THF、エーテル、アセトン、DMSO、エタノール、メタノール等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができる。また本反応は0℃から加熱下行うことができる。

このようににして製造された本発明化合物（I、I I）は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。また、本発明化合物（I、I I）の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸又は塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。

以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、実施例の製造法及び通常の当業者によって公知の方法の変法を用いて、特別な実験を必要とせず次の化合物を得ることが出来る。

2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル

2-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル

2-[N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-2-アミノアセトニトリル

2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

N-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-2-アミノアセトニトリル

2-[N-(2-プロピニル)-N-(キノキサリン-6-イル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-メチル-N-(キノキサリン-6-イル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(キノキサリン-6-イル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(キノキサリン-6-イル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル

2-[N-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-N-メチルアミノ]-4H-

ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(ベンゾ [b] フラン-5-イル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル) アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(ベンゾ [b] フラン-5-イル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-2-イル)-2-アミノ] アセトニトリル

2-[N-(1-メチルインドール-5-イル)-N-(2-プロピニル) アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-メチル-N-(1-メチルインドール-5-イル) アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(1-メチルインドール-5-イル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル) アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(1-メチルインドール-5-イル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-2-イル) アミノ] アセトニトリル

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾ [b] オキサゼピン-1-イル)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド [2, 3-e] チアジン-4-オン

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチル] アミノ]-4H-ピリド [2, 3-e] チアジン-4-オン

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-[(1H-イミダゾール-5-イル) メチル] アミノ]-4H-ピリド [2, 3-e] チアジン-4-オン

産業上の利用の可能性

本発明化合物はAMP A受容体応答に非競合的な拮抗作用を有し、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、およびDBA/2マウスを用いた聴原性癌増進抑制作用を示した。

従って本発明化合物はこれらの作用に基づくハンチントン舞蹈病、パーキンソン氏病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆症、脳虚血、酸素欠乏、糖尿病、低血糖、薬物依存症、頭部外傷、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症を予防又は治療するのに特に有用な薬剤である。

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、およびDBA/2マウスを用いた聴原性痙攣抑制作用は次のようにして確認されたものである。

1) カイニン酸神経細胞毒性阻害作用

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性に対する作用をラット胎児海馬神経細胞初代培養系を用いて検討した。

①培養条件

胎生18-20日目のラット脳より海馬を切り出し、パパインとDnase Iで酵素処理し、細胞を分散した。10%血清を含むMEMにて細胞を浮遊し、予めpoly-L-lysineで処理した48wellのプレート上に $4 \times 10^5 \text{ cell/cm}^2$ の濃度で播種し、24時間後無血清培地に交換した。培地交換は、2回/週の割合で行った。6日以上培養した細胞を以下の実験に供した。

②カイニン酸神経毒性阻害作用

神経細胞毒性は、細胞死により培養液中に遊離される乳酸脱水素酵素の活性値で表した。300 μM のカイニン酸を含む無血清培地に24時間神経細胞を作用させたものを対照として、各化合物とそれぞれ300 μM のカイニン酸を含む無血清培地に24時間神経細胞を作用させ、カイニン酸による神経細胞死に対する各化合物の抑制作用を評価した。

その結果、表1のようにこれらの化合物は2 μM 以下の濃度でカイニン酸毒性阻害作用を示した。

表1 カイニン酸神経細胞毒性阻害作用

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
16-2)	1.0
64	1.4
72	1.9

2) DBA/2 マウスにおける聴原性痙攣抑制作用の測定

生後21-28日令の雄性マウス10匹を防音箱に入れ、12kHz、120dBの音刺激を1分間或いはマウスが硬直性痙攣を起こすまで負荷した。

化合物を0.5%メチルセルロース液に懸濁させたものを、音刺激の45分前に腹腔内投与した。薬効は痙攣発現の有無で評価し、最小有効用量を求めた。

その結果、表2のようにこれらの化合物は、30mg/kg, i.p. 以下の投与量で聴原性痙攣抑制作用を示した。

表2 DBA/2 マウスにおける聴原性痙攣抑制作用の測定

実施例番号	最小有効用量(mg/kg, i.p.)
16-2)	30
64	10
72	30

この様に、本発明化合物はカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有し、神経細胞保護剤、神経変性疾患治療剤、精神疾患治療剤、疼痛治療剤及び緑内障治療剤として有用であり、特にハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆症、脳虚血、酸素欠乏、糖尿病、低血糖、薬物依存症、頭部外傷、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症の治療剤として有用である。

本発明化合物(I、II)、製薬学的に許容されるその塩、その水和物、その溶媒和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的(舌下投与を含む)または非経口的に投与される。

本発明化合物(I、II)のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき10mg~1000mg、好ましくは50mg~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、または成人1人当たり、1日につき1mg~500mg、好ましくは5mg~100mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間~

24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していても良い。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

1) 1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-メチルフェニル)チオウレア 2-クロロニコチン酸 7.58 g (48.1 mmol)、塩化チオニル 30 ml、DMF 2 滴の混合物を 200 ml のフラスコ中、2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残さをアセトン 30 ml に溶解させた。

別の 200 ml のフラスコにチオシアン酸アンモニウム 3.66 g とアセトン 50 ml の混合物を入れ攪拌した。このフラスコに上記のクロロニコチン酸塩化物のアセトン溶液を入れた滴下漏斗を接続し攪拌下、この溶液をチオシアン酸アンモニウムの溶液に加え、さらに 15 分間攪拌した。

反応混合物に析出した不溶物を濾去し、濾液を 300 ml のフラスコに入れた。このフラスコに、p-トルイジン 5.16 g とアセトン 30 ml の溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下トルイジン溶液を 5 分間かけて滴下し、さらに 15 分間攪拌した。得られた反応混合物を 20 倍量以上の氷水中に開け、得られる沈殿物を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させ、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-メチルフェニル)チオウレア 13.9 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 306 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.38 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
7.44 (1H, dd, $J=4.9, 7.9$ Hz),
7.56 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
8.16 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz),
8.60 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz),
9.48 (1H, s), 12.12 (1H, s).

2) 2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

100 ml のフラスコに、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-メチルフェニル)チオウレア 5.66 g、トルエン 30 ml を入れ、ディーン=スターク的水分離器とジムロート冷却管を接続し4時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、沈殿物を濾取し、トルエンで洗浄して減圧下乾燥させ、2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 4.69 g を得た。

融点: 208-209℃

元素分析値 (C₁₄H₁₁N₃O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.43	4.12	15.52	11.91
実験値	62.53	4.11	15.52	12.02

実施例 2

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

1) 1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-クロロフェニル)チオウレア 実施例 1 の 1) と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 7.58 g (48.1 mmol)、塩化チオニル 30 ml、チオシアン酸アンモニウム 3.67 g、4-クロロアニリン 6.14 g を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-クロロフェニル)チオウレア 14.65 g を得た。

質量分析値 (m/z): 326 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz),
 7.57 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz),
 7.73 (2H, d, J=8.5 Hz),
 8.12 (1H, dd, J=1.7, 7.6),
 8.56 (1H, dd, J=1.7, 4.8 Hz),
 12.15 (1H, s), 12.19 (1H, s).

2) 2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例1の2)と同様な方法を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-クロロフェニル)チオウレア6.19g(19mmol)より、2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン5.49gを得た。

融点: 278-279℃

元素分析値 (C₁₃H₈N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	53.89	2.78	14.50	11.07	12.24
実験値	53.90	2.70	14.55	11.02	12.18

実施例3

2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

1) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(2-クロロニコチノイル)チオウレア 実施例1の1)と同様な方法で、2-クロロニコチン酸8.64g(54.7mmol)、塩化チオニル40ml、チオシアン酸アンモニウム4.16g、4-ブロモアニリン9.42gを用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-ブロモフェニル)チオウレア19gを得た。

質量分析値 (m/z) : 371 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 7.57 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz),
 7.62 (2H, dd, J=2.5, 6.7Hz),
 7.67 (2H, d, J=8.5Hz),
 8.11 (1H, dd, J=1.8, 7.3Hz),
 8.56 (1H, dd, J=1.8, 4.9Hz),
 12.14 (1H, s), 12.18 (1H, s).

2) 2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 1 の 2) と同様な方法を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-ブロモフェニル)チオウレア 7.54 g (20 mmol) より、2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 6.58 g を得た。

融点: 274.5 - 275 °C

元素分析値 (C₁₃H₈N₃O S Br として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	46.73	2.41	12.58	9.59	23.91
実験値	46.58	2.34	12.58	9.56	23.60

実施例 4

2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

1) 1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-ヨードフェニル)チオウレア

実施例 1 の 1) と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 8.34 g (52.9 mmol)、塩化チオニル 35 ml、チオシアン酸アンモニウム 4.10 g、4-ヨードアニリン 11.59 g を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-ヨードフェニル)チオウレア 20.69 g を得た。

質量分析値 (m/z): 417 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz),
 7.56 (1H, dd, J = 4.9, 8.0 Hz),
 7.77 (2H, d, J = 8.5 Hz),
 8.12 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz),
 8.56 (1H, dd, J = 1.8, 4.9 Hz).

2) 2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 1 の 2) と同様な方法を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(4-ヨードフェニル)チオウレア 10.42 g (24.9 mmol) より、

2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 8. 29 gを得た。

融点: 263-264℃

元素分析値 (C₁₃H₈N₃O S I として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論値	40.96	2.12	11.02	8.41	33.29
実験値	40.90	2.06	10.93	8.42	33.55

実施例 5

2-アニリノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

1) 1-(2-クロロニコチノイル)-3-フェニルチオウレア

実施例 1 の 1) と同様な方法で、クロロニコチン酸 5.00 g、塩化チオニル 25 ml、チオシアン酸アンモニウム 2.42 g、アニリン 2.96 g を用いて、1-(2-クロロニコチノイル)-3-フェニルチオウレアの粗生成物 8.13 g を得た。

質量分析値 (m/z): 292 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 7.20-7.83 (m, 6H),
 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 7.7 Hz),
 8.60 (1H, dd, J = 2.0, 4.6 Hz),
 9.4-9.8 (1H, br), 12.0-12.5 (1H, br).

2) 2-アニリノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 1 の 2) と同様な方法で、1-(2-クロロニコチノイル)-3-フェニルチオウレアの粗生成物 1.50 g より、2-アニリノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.05 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 7.00-7.85 (6H, m),
 8.48 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz),
 8.62-8.90 (1H, m)

質量分析値 (m/z) : 256 ($M^+ + 1$)

実施例 6

2-(4-ニトロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 8.74 g (55.5 mmol)、塩化チオニル 35 ml、DMF 2 滴の混合物を 200 ml のフラスコ中、2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残さをアセトン 30 ml に溶解させた。別の 200 ml のフラスコにチオシアン酸アンモニウム 4.22 g とアセトン 60 ml の混合物を入れ攪拌した。このフラスコに上記のクロロニコチン酸塩化物のアセトン溶液を入れた滴下漏斗を接続し攪拌下、この溶液をチオシアン酸アンモニウムの溶液に加え、さらに 15 分間攪拌した。

反応混合物に析出した不溶物を濾去し、濾液を 300 ml のフラスコに入れた。このフラスコに、p-ニトロアニリン 7.66 g とアセトン 35 ml の溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下アニリン溶液を 5 分間かけて滴下し、さらに 15 分間攪拌した。得られた反応混合物を 20 倍量以上の氷水中に開け、得られる沈殿物を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させた。

この生成物とトルエン 150 ml を 500 ml のフラスコに入れ、ディーン=スタークの水分離器とジムロート冷却管を接続し 18 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、沈殿物を濾取し、トルエンで洗浄して減圧下乾燥させ、2-(4-ニトロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 15.02 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$ / $\text{TFA}-d$, TMS 内部標準)

δ : 7.54 – 7.58 (3H, m),
 8.30 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$),
 8.53 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
 8.74 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	52.00	2.69	18.66	10.68

実験値 51.87 2.55 18.77 10.48

実施例 7

2-(4-シアノアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 6 と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 3.60 g (30.64 mmol)、塩化チオニル 20 ml、チオシアン酸アンモニウム 2.33 g、4-シアノアニリン 3.55 g を用いて、2-(4-シアノアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 6.85 g を得た。

核磁気共鳴スペクトラム (DMSO-d₆, TMS 内部標準, 80℃)

δ : 7.50-7.55 (3H, m),
7.82 (2H, dd, J = 1.6, 6.7 Hz),
8.49 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz),
8.71 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz).

元素分析値 (C₁₄H₈N₄OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.99	2.88	19.99	11.44
実験値	59.65	2.88	19.81	11.23

実施例 8

2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 6 と同様な方法で、クロロニコチン酸 5.00 g、塩化チオニル 25 ml、チオシアン酸アンモニウム 2.42 g、p-アニシジン 3.91 g を用いて、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 7.31 g を得た。

融点: 250-251℃

元素分析値 (C₁₄H₁₁N₃O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	58.93	3.89	14.73	11.24
実験値	58.93	3.93	14.71	11.11

実施例 9

2-(4-トリフルオロメチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例6と同様な方法で、クロロニコチン酸5.00g、塩化チオニル25ml、チオシアン酸アンモニウム2.42g、4-アミノベンゾトリフルオリド5.11gを用いて、2-(4-トリフルオロメチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン8.16gを得た。

融点: 280-283℃

元素分析値 (C₁₄H₈N₃OSF₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	52.01	2.49	13.00	9.92	17.63
実験値	51.95	2.54	13.02	9.98	18.18

実施例10

4-[(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

実施例6と同様な方法で、クロロニコチン酸5.00g、塩化チオニル25ml、チオシアン酸アンモニウム2.42g、4-アミノ安息香酸エチル5.24gを用いて、4-[(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル8.88gを得た。

融点: 230-233℃

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	58.70	4.00	12.84	9.80
実験値	58.37	4.01	12.92	9.83

実施例11

2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-メチルフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジ

ン-4-オン 900 mg (3.34 mmol)、DMF 15 ml の混合物にアルゴン気流下水素化リチウム 27 mg を加え 30 分間室温下撹拌した。この混合物にヨウ化n-プロピル 568 mg を加え 2 時間撹拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として 2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 584 mg (エーテル-ヘキサンより再結晶) を、高極性物質として 2-[N-(4-メチルフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 179 mg (エーテルより再結晶) を得た。

1) 2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 104-104.5°C

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.57	5.50	13.49	10.30
実験値	65.53	5.50	13.45	10.24

2) 2-[N-(4-メチルフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z): 312 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz),
 1.69 (2H, q, J = 7.9, 7.3 Hz), 2.45 (3H, s),
 4.09 (2H, q, J = 7.9 Hz),
 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz),
 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz),
 7.44 (1H, dd, J = 4.5, 7.9 Hz),
 8.54 (1H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz),

8. 65 (1H, dd, J = 1.8, 7.9 Hz).

実施例 12

2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-(2-イソプロピル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-メチルフェニル)-N-(2-イソプロピル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 900 mg (3.34 mmol)、水素化リチウム 27 mg、ヨウ化イソプロピル 568 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として 2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-(2-イソプロピル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 272 mg (26%, エーテル-ヘキサンより再結晶) を、高極性物質として 2-[N-(4-メチルフェニル)-N-(2-イソプロピル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 248 mg (24%, エーテルより再結晶) を得た。

1) 2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-3-(2-イソプロピル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点：132-133℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.57	5.50	13.49	10.30
実験値	65.53	5.55	13.36	10.30

2) 2-[N-(4-メチルフェニル)-N-(2-イソプロピル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点：179-180℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.57	5.50	13.49	10.30

実験値 65.18 5.42 13.44 10.12

実施例 13

3-ブチル-2,3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-ブチル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン909mg(3.38mmol)、水素化リチウム27mg、ヨウ化ブチル621mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として3-ブチル-2,3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン571mg(52%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-ブチル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン157mg(エーテルより再結晶)を得た。

1) 3-ブチル-2,3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 67.5-68.5℃

元素分析値(C₁₈H₁₉N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.43	5.58	12.91	9.85
実験値	66.39	5.83	12.85	9.88

2) 2-[N-ブチル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 128-129℃

元素分析値(C₁₈H₁₉N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.48	5.58	12.91	9.65
実験値	66.49	5.90	12.88	9.82

実施例 14

3-アリル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-アリル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン900mg (3.34mmol)、水素化リチウム27mg、臭化アリル404mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として3-アリル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン539mg (エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-アリル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン248mg (エーテルより再結晶)を得た。

1) 3-アリル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 102-103°C

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.00	4.89	13.58	10.36
実験値	66.05	4.80	13.61	10.39

2) 2-[N-アリル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z): 310 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 2.44 (3H, s), 4.71 (2H, d, J=6.7Hz),
 5.15 (1H, d, J=17Hz),
 5.19 (1H, d, J=10Hz), 5.93-6.02 (1H, m),
 7.19 (2H, d, J=8.6Hz),

7. 31 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$),
 7. 35 (1H, dd, $J = 4.9, 7.9 \text{ Hz}$),
 8. 55 (1H, dd, $J = 1.8, 4.9 \text{ Hz}$),
 8. 65 (1H, dd, $J = 1.8, 7.93 \text{ Hz}$).

実施例 15

3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-ベンジル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン900mg (3.34mmol)、水素化リチウム27mg、臭化ベンジル572mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン631mg (52%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-ベンジル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン238mg (エーテルより再結晶)を得た。

1) 3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 125-126℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	70.17	4.77	11.69	8.92
実験値	70.22	4.74	11.65	8.83

2) 2-[N-ベンジル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 154-155℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	70.17	4.77	11.69	8.92
実験値	70.32	4.79	11.70	8.86

実施例 16

2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン3-チアジン-4-オン

2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン900mg(2.69mmol)、水素化リチウム24mg、ヨウ化メチル420mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン803mg(86%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン107mg(エーテルより再結晶)を得た。

1) 2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 148-149°C

元素分析値(C₁₄H₁₀N₃OSBrとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	48.29	2.89	12.07	9.21	22.95
実験値	47.95	2.78	12.00	9.31	22.57

2) 2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

質量分析値(m/z): 348 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトラム(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 3.70 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6Hz),

7. 28 (1H, dd, J = 4.9, 7.9 Hz),

7. 50 (2H, d, J = 8.6 Hz),

8. 55 (1H, d, J = 7.9 Hz),

8. 59 (1H, d, J = 4.9 Hz).

3) 2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オンの別法合成

2-クロロニコチン酸 1.618 g (10.3 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 100 ml のフラスコ中 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残さをアセトン 10 ml に溶解させた。チオシアン酸アンモニウム 798 mg、アセトン 15 ml を 50 ml のフラスコに入れ攪拌した。このフラスコに上記の 2-クロロニコチン酸クロリドのアセトン溶液を入れた滴下漏斗を接続し攪拌下、この溶液をチオシアン酸アンモニウムの溶液に 5 分間で加えた。この混合物を 40 度の油浴で 5 分間加熱した。反応後生じた不溶物を濾去し、濾液を 100 ml のフラスコに集めた。このフラスコに、4-ブロモ-N-メチルアニリン 1.808 g、アセトン 10 ml の混合物を入れた滴下漏斗を接続し攪拌下この混合物を 5 分間で滴下した。反応混合物を 16 時間攪拌した後、800 ml の氷水中に攪拌下開け、得られた沈殿物を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させた。この粗生成物をエタノールより再結晶して、2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.44 g を得た。

融点: 220.8-221.8℃

元素分析値 (C₁₄H₁₀N₃OSBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	48.29	2.89	12.07	9.21	22.95
実測値	48.22	2.87	12.05	9.27	23.24

実施例 17

2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び 2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,

3-チアジン-4-オン

2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 900 mg (2.69 mmol)、水素化リチウム 24 mg、ヨウ化プロピル 503 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として 2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 811 mg（エーテル-ヘキサンより再結晶）を、高極性物質として 2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 103 mg（エーテルより再結晶）を得た。

1) 2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点：89-90℃

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₃OSBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	51.07	3.75	11.17	8.25	21.24
実験値	51.05	3.77	11.19	8.56	21.15

2) 2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z) : 376 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz),
 1.69 (2H, dt, J = 7.3, 7.9 Hz),
 4.08 (2H, t, J = 7.9 Hz),
 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz),
 7.37 (1H, dd, J = 4.9, 7.9 Hz),
 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz),
 8.57 (1H, dd, J = 1.8, 4.9 Hz),
 8.65 (1H, dd, J = 1.8, 7.9 Hz).

実施例 18

3-ベンジル-2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-ベンジル-N-(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-ブロモアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン900mg(2.69mmol)、水素化リチウム24mg、臭化ベンジル507mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として3-ベンジル-2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン746mg(エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-ベンジル-N-(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン163mg(エーテル-エタノールより再結晶)を得た。

1) 3-ベンジル-2-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 147.5-148.5℃

元素分析値(C₂₀H₁₄N₃O S Brとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	56.61	3.33	9.90	7.56	18.83
実験値	56.22	3.17	9.79	7.53	19.04

2) 2-[N-ベンジル-N-(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

質量分析値(m/z): 423 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトラム(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 5.33 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.26-7.28 (5H, bs), 7.35-4.0 (1H, m),
7.57 (2H, d, J=8.6 Hz),
8.58 (1H, dd, J=1.83, 4.88 Hz),

8. 69 (1H, dd, $J = 1.83, 7.93$ Hz).

実施例 19

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-エチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-クロロフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン900mg (3.11mmol)、水素化リチウム25mg、ヨウ化エチル584mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒:クロロホルム)し、低極性物質として2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-エチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン577mg (58%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン61mg (6%、エーテルより再結晶)を得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-エチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z): 318 (M^+)

核磁気共鳴スペクトラム ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
4.43 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),
6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.27 (1H, dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz),
7.35 (2H, d, $J = 7.63$ Hz),
8.53 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz),
8.57 (1H, dd, $J = 1.8, 4.9$ Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 151-152°C

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_3O SCl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	56.69	3.81	13.22	10.09	11.16
実験値	56.38	3.79	13.23	9.88	11.39

実施例 20

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-クロロフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 939 mg (3.24 mmol)、水素化リチウム 26 mg、ヨウ化プロピル 551 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 669 mg (62%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を、高極性物質として 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 112 mg (10%、エーテルより再結晶) を得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-プロピル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：94-95℃

元素分析値 ($C_{16}H_{14}N_3O SCl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	57.91	4.25	12.66	9.66	10.68
実験値	57.91	4.14	12.69	9.66	10.50

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z) : 330 ($M^+ - 1$)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.6$ Hz),
 1.65–1.72 (2H, m),
 4.08 (2H, t, $J = 7.6$ Hz),
 7.28 (2H, d, $J = 7.56$ Hz),
 7.37 (1H, dd, $J = 5.0, 7.9$ Hz),
 7.52 (2H, d, $J = 7.6$ Hz),
 8.56 (1H, dd, $J = 1.8, 4.9$ Hz),
 8.65 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz).

実施例 21

3-ベンジル-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-ベンジル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 900 mg (2.69 mmol)、水素化リチウム 24 mg、臭化ベンジル 507 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒: クロロホルム)し、低極性物質として3-ベンジル-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 746 mg (65%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N-ベンジル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 163 mg (14%、エーテルより再結晶)を得た。

1) 3-ベンジル-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 135–136°C

元素分析値 (C₂₀H₁₄N₃O S Cl として)

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	-------	--------

理論値 63.24 3.71 11.06 8.44 9.33

実験値 63.10 3.60 11.05 8.51 9.43

2) 2-[N-ベンジル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z) : 379 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 5.53 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz),
7.26-7.28 (5H, bs), 7.37-7.42 (1H, m),
7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz),
8.58 (1H, dd, J = 1.8, 4.9 Hz),
8.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.9 Hz).

実施例 22

2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピル-
4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-
ヨードフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン

2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジ
ン-4-オン 900 mg (2.36 mmol)、水素化リチウム 23 mg、ヨウ
化プロピル 482 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残
さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒: クロロホルム)
し、低極性物質として 2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒド
ロ-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン
653 mg (65%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を、高極性物質として 2-
[N-(4-ヨードフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3,
2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 40 mg (4%、エーテルより再結晶)
を得た。

1) 2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピ
ル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 104.5-105.5°C

元素分析値 ($C_{16}H_{14}N_3OSI$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論値	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
実験値	45.17	3.27	9.75	7.69	30.06

2) 2-[N-(4-ヨードフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 204-205℃

元素分析値 ($C_{16}H_{14}N_3OSI$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論値	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
実験値	45.28	3.11	9.81	7.56	30.14

実施例 23

2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピル-
4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-
シアノフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン

2-(4-シアノアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジ
ン-4-オン 900 mg (3.21 mmol)、水素化リチウム 42 mg、ヨウ
化プロピル 655 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残
さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒: クロロホルム)
し、低極性物質として 2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒド
ロ-3-プロピル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン
734 mg (71%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を、高極性物質として 2-
[N-(4-シアノフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3,
2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 100 mg (10%、エーテルより再結
晶) を得た。

1) 2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-プロピ
ル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 114-115℃

元素分析値 (C₁₇H₁₄N₄O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.34	4.38	17.38	9.95
実験値	63.14	4.29	17.33	9.87

2) 2-[N-(4-シアノフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 225.5-226.5℃

元素分析値 (C₁₇H₁₄N₄O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.34	4.38	17.38	9.95
実験値	63.14	4.29	17.33	9.87

実施例 24

3-ベンジル-2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-
4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-ベン
ジル-N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン

2-(4-シアノアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジ
ン-4-オン900mg (3.21mmol)、水素化リチウム28mg、臭化
ベンジル604mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さ
を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒: クロロホルム)し、
低極性物質として3-ベンジル-2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2,
3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン83
4mg (70%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を、高極性物質として2-[N
-ベンジル-N-(4-シアノフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン103mg (10%、エーテル
より再結晶)を得た。

1) 3-ベンジル-2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒド
ロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 137-138℃

元素分析値 (C₂₁H₁₄N₄O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	68.09	3.81	15.21	8.66
実験値	67.80	3.76	15.06	8.73

2) 2-[N-ベンジル-N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

質量分析値 (m/z) : 371 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 5.37 (2H, s), 7.24-7.28 (5H, m),
7.29 (2H, dd, J=3.1, 6.7 Hz),
7.42 (1H, dd, J=4.6, 7.9 Hz),
7.75 (2H, dd, J=1.8, 6.7 Hz),
8.60 (1H, dd, J=1.8, 4.3 Hz),
8.70 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz).

実施例 25

2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-
4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-
メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,
2-e]-1, 3-チアジン-4-オン428mg、水素化リチウム14mg、
ヨウ化メチル0.094mlを用いて、低極性物質として2-[(4-メトキシ
フェニル)イミノ]-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-
e]-1, 3-チアジン-4-オン200mgを、高極性物質として2-[N-
(4-メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]
-1, 3-チアジン-4-オン35mgを得た。

1) 2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-3-メチル-2, 3-ジヒド
ロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点 : 155-157℃

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	60.18	4.38	14.04	10.71
実験値	60.29	4.28	14.01	10.70

2) 2-[N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.71 (3H, s), 3.83 (3H, s),
6.85 (2H, d, J=7.9 Hz),
6.93 (2H, d, J=9.2 Hz),
7.26-7.29 (1H, m), 8.51-8.58 (2H, m)

質量分析値 (m/z): 299 (M⁺)

実施例 26

3-エチル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-
4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-エチ
ル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,
2-e]-1, 3-チアジン-4-オン428mg、水素化リチウム14mg、
ヨウ化メチル0.12mlを用いて、低極性物質として3-エチル-2-[(4-
メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]
-1, 3-チアジン-4-オン311mgを、高極性物質として2-[N-エチ
ル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1,
3-チアジン-4-オン40mgを得た。

1) 3-エチル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒド
ロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 114-115℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃O₂Sとして)

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
-------	-------	-------	-------

理論値	61.32	4.82	13.41	10.23
-----	-------	------	-------	-------

実験値	61.48	4.76	13.47	10.15
-----	-------	------	-------	-------

2) 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリ
ド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 172-174℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.32	4.82	13.41	10.23
実験値	61.29	4.71	13.40	10.18

実施例 27

2-[(4-メトキシフェニル) イミノ]-3-プロピル-2, 3-ジヒドロ
-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-
メトキシフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-
1, 3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,
2-e]-1, 3-チアジン-4-オン428mg、水素化リチウム14mg、
ヨウ化プロピル0.15mlを用いて、低極性物質として2-[(4-メトキシ
フェニル) イミノ]-3-プロピル-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-
e]-1, 3-チアジン-4-オン227mgを、高極性物質として2-[N-
(4-メトキシフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-
e]-1, 3-チアジン-4-オン78mgを得た。

1) 2-[(4-メトキシフェニル) イミノ]-3-プロピル-2, 3-ジヒ
ドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 78-79℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.36	5.23	12.83	9.79
実験値	62.58	5.20	12.83	9.79

2) 2-[N-(4-メトキシフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-ピ

リド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点: 162 - 164°C

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.36	5.23	12.83	9.79
実験値	62.13	5.18	12.60	9.79

実施例 28

3-イソプロピル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン・1塩酸塩及び2-[N-イソプロピル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 700 mg、水素化リチウム 22 mg、ヨウ化イソプロピル 0.25 ml を用いて、低極性物質として3-イソプロピル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン・1塩酸塩 30 mg を、高極性物質として2-[N-イソプロピル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 198 mg を得た。

1) 3-イソプロピル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン・1塩酸塩

融点: 78 - 81°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 1.64 (6H, d, J = 6.4 Hz), 3.84 (3H, s),
5.53 - 5.66 (1H, m), 6.82 - 6.98 (4H, m),
7.38 (1H, dd, J = 4.9, 7.8 Hz),
8.54 - 8.68 (2H, m)

2) 2-[N-イソプロピル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点：188-190℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.36	5.23	12.83	9.79
実験値	62.20	5.12	12.78	9.82

実施例 29

3-ブチル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-ブチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン428mg、水素化リチウム14mg、ヨウ化ブチル0.17mlを用いて、低極性物質として3-ブチル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン295mgを、高極性物質として2-[N-ブチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン55mgを得た。

1) 3-ブチル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：79-80℃

元素分析値 (C₁₈H₁₉N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.32	5.61	12.31	9.39
実験値	63.23	5.57	12.19	9.32

2) 2-[N-ブチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 0.92 (3H, t, J=7.3Hz),

1.34-1.43 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m),

3. 89 (3H, s), 4. 08-4. 16 (2H, m),
 7. 03 (2H, d, J=8. 6Hz),
 7. 22 (2H, d, J=9. 2Hz),
 7. 38-7. 43 (1H, m),
 8. 58 (1H, dd, J=4. 9, 1. 8Hz),
 8. 68-8. 75 (1H, m)

質量分析値 (m/z) : 342 (M+1)

実施例 30

3-アリル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び2-[N-アリル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

・実施例 11 と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 428 mg、水素化リチウム 14 mg、臭化アリル 0. 13 ml を用いて、低極性物質として 3-アリル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 213 mg を、高極性物質として 2-[N-アリル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 85 mg を得た。

1) 3-アリル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 97-98℃

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₃O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62. 75	4. 65	12. 91	9. 85
実験値	62. 96	4. 63	12. 90	9. 91

2) 2-[N-アリル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 152-154℃

元素分析値 ($C_{17}H_{15}N_3O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.75	4.65	12.91	9.85
実験値	62.70	4.56	12.93	9.84

実施例 3 1

3-ベンジル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-ベンジル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 1 1と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 428 mg、水素化リチウム 14 mg、臭化ベンジル 0.18 mlを用いて、低極性物質として3-ベンジル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 295 mgを、高極性物質として2-[N-ベンジル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 174 mgを得た。

1) 3-ベンジル-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 123-126℃

元素分析値 ($C_{21}H_{17}N_3O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67.18	4.56	11.19	8.54
実験値	67.18	4.58	11.19	8.58

2) 2-[N-ベンジル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 177-178℃

元素分析値 ($C_{21}H_{17}N_3O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67.18	4.56	11.19	8.54

実験値 67.05 4.64 10.87 8.25

実施例 3 2

3-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・1塩酸塩及び2-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 1 1 と同様な方法で、2-(4-メトキシアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 500 mg、水素化リチウム 32 mg、塩酸 2-ジエチルアミノエチルクロリド 302 mg を用いて、低極性物質として 3-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・1塩酸塩 60 mg を、高極性物質として 2-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 60 mg を得た。

1) 3-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・1塩酸塩

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.54 (6H, t, J = 7.3 Hz),
 3.19-3.33 (4H, m), 3.44-3.53 (2H, m),
 3.83 (3H, s), 4.73-4.81 (2H, m),
 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz),
 6.94 (2H, d, J = 9.2 Hz),
 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz),
 8.50 (1H, d, J = 7.9 Hz),
 8.58-8.62 (1H, m), 12.51 (1H, bs)

質量分析値 (m/z) : 385 (M⁺+1)

2) 2-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(4-メトキシフェニル)

アミノ] - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 0.93 - 1.02 (6H, m), 2.50 - 2.59 (4H, m),
2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.88 (3H, s),
4.16 (2H, t, J = 6.7 Hz),
6.97 - 7.03 (2H, m), 7.28 - 7.37 (3H, m),
8.52 - 8.57 (1H, m),
8.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz)

質量分析値 (m/z) : 384 (M)

実施例 33

3 - メチル - 2 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) イミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン及び 2 - [N - メチル - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン

実施例 11 と同様な方法で、2 - (4 - トリフルオロメチルアニリノ) - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン 646 mg、水素化リチウム 18 mg、ヨウ化メチル 0.13 ml を用いて、低極性物質として 3 - メチル - 2 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) イミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン 565 mg を、高極性物質として 2 - [N - メチル - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン 25 mg を得た。

1) 3 - メチル - 2 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) イミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3, 2 - e] - 1, 3 - チアジン - 4 - オン

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.68 (3H, s),
7.40 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz),
7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz),
7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz),

8.60 (1H, dd, J=4.9, 1.8 Hz),

8.68 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz)

質量分析値 (m/z) : 338 (M+1)

2) 2-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 184-188℃

元素分析値 (C₁₅H₁₀F₃N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	53.41	2.99	12.46	9.51	16.90
実験値	53.60	3.06	12.28	9.29	16.73

実施例 34

4-[(3-ベンジル-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イリデン)アミノ]安息香酸エチル及び4-[N-ベンジル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

実施例 11と同様な方法で、4-[(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル1.31g、水素化リチウム36mg、臭化ベンジル0.48mlを用いて、低極性物質として4-[(3-ベンジル-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イリデン)アミノ]安息香酸エチル1.28gを、高極性物質として4-[N-ベンジル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル20mgを得た。

1) 4-[(3-ベンジル-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イリデン)アミノ]安息香酸エチル

融点: 128-129℃

元素分析値 (C₂₃H₁₉N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.17	4.59	10.07	7.68
実験値	65.97	4.51	9.95	7.75

2) 4 - [N-ベンジル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz),
4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.37 (2H, s),
7.11-7.49 (8H, m), 8.02-8.20 (2H, m),
8.53-8.77 (2H, m)

質量分析値 (m/z) : 418 (M+1)

実施例 35

2, 3-ジヒドロ-3-メチル-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 949 mg (3.52 mmol)、水素化リチウム 28 mg、ヨウ化メチル 500 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒: クロロホルム) し、2, 3-ジヒドロ-3-メチル-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 698 mg (70%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を得た。

融点: 143.5-144.5°C

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.58	4.62	14.83	11.32
実験値	63.59	4.66	14.89	11.26

実施例 36

2, 3-ジヒドロ-3-エチル-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 900 mg (3.52 mmol)、水素化リチウム 28 mg、ヨウ化エチル 603 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さ

を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2, 3-ジヒドロ-3-エチル-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン603mg（58%、エーテル-ヘキサンより再結晶）を得た。

融点：148-149℃

元素分析値（C₁₆H₁₅N₃OSとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.75	5.06	14.14	10.71

実施例37

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン900mg（3.11mmol）、水素化リチウム25mg、ヨウ化メチル440mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン554mg（59%、エーテル-ヘキサンより再結晶）を得た。

融点：142-143℃

元素分析値（C₁₄H₁₀N₃OSClとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	55.36	3.32	13.83	10.56	11.67
実験値	55.29	3.26	13.86	10.51	11.53

実施例38

2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン900mg（2.36mmol）、水素化リチウム23mg、ヨウ

化メチル 402 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 580 mg (62%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を得た。

融点：144.5-145.5℃

元素分析値 (C₁₄H₁₀N₃O S I として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論値	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
実験値	45.17	3.27	9.75	7.69	30.06

実施例 39

2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 2-(4-シアノアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 900 mg (3.21 mmol)、水素化リチウム 42 mg、ヨウ化メチル 547 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2-[(4-シアノフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-メチル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 762 mg (81%、エーテル-ヘキサンより再結晶)を得た。

融点：176-177℃

元素分析値 (C₁₅H₁₀N₄O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.25	3.42	19.03	10.89
実験値	61.14	3.35	19.33	10.85

実施例 40

2,3-ジヒドロ-3-メチル-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン
2-(4-ニトロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジ

ン-4-オン901mg (3.0mmol)、水素化リチウム30mg、ヨウ化メチル511mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2,3-ジヒドロ-3-メチル-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン756mg (80%、エーテル-エタノールより再結晶)を得た。

融点：186-187℃

元素分析値 (C₁₄H₁₀N₄O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	53.50	3.21	17.82	10.20
実験値	53.60	3.27	17.72	10.24

実施例41

2,3-ジヒドロ-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-3-プロピル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-ニトロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン901mg (3.0mmol)、水素化リチウム30mg、ヨウ化プロピル612mgを用いて実施例11と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、2,3-ジヒドロ-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-3-プロピル-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン603mg (59%、エタノールより再結晶)を得た。

融点：112-113℃

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₄O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	56.13	4.12	16.36	9.37
実験値	56.15	4.08	16.36	9.37

実施例42

3-ベンジル-2,3-ジヒドロ-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-ニトロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 901 mg (3.0 mmol)、水素化リチウム 30 mg、臭化ベンジル 616 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-ニトロフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 880 mg (75%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を得た。

融点：162.5-163.5℃

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₄O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.37	3.86	14.31	8.19
実験値	61.54	3.63	14.35	8.28

実施例 43

3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-ヨードアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 901 mg (2.36 mmol)、水素化リチウム 23 mg、臭化ベンジル 458 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、3-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 678 mg (61%、エーテル-ヘキサンより再結晶) を得た。

融点：162.5-163.5℃

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃O S I として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論値	50.97	2.99	8.29	6.80	26.93
実験値	50.74	2.89	8.78	6.81	26.97

実施例 44

3-メチル-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2

—e]—1, 3—チアジン—4—オン

実施例 11 と同様な方法で、2—アニリノ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 255 mg、水素化リチウム 9 mg、ヨウ化メチル 0.063 ml を用いて、3—メチル—2—フェニルイミノ—2, 3—ジヒドロ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 113 mg を得た。

融点：189—190℃

元素分析値 (C₁₄H₁₁N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.43	4.12	15.60	11.91
実験値	62.40	4.11	15.63	12.01

実施例 45

3—エチル—2—フェニルイミノ—2, 3—ジヒドロ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン

実施例 11 と同様な方法で、2—アニリノ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 255 mg、水素化リチウム 9 mg、ヨウ化エチル 0.081 ml を用いて、3—エチル—2—フェニルイミノ—2, 3—ジヒドロ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 204 mg を得た。

融点：117—118℃

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.58	4.62	14.83	11.32
実験値	63.38	4.54	14.77	11.43

実施例 46

2—フェニルイミノ—3—プロピル—2, 3—ジヒドロ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン

実施例 11 と同様な方法で、2—アニリノ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 255 mg、水素化リチウム 9 mg、ヨウ化プロピル 0.098 ml を用いて、2—フェニルイミノ—3—プロピル—2, 3—ジヒドロ—4H—ピリド [3, 2—e]—1, 3—チアジン—4—オン 212 mg を得た。

融点：94－95℃

元素分析値（ $C_{16}H_{15}N_3OS$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.76	5.09	14.24	10.97

実施例 47

3-イソプロピル-2-フェニルイミノ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-アニリノ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン383mg、水素化リチウム14mg、ヨウ化イソプロピル0.15mlを用いて、3-イソプロピル-2-フェニルイミノ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン144mgを得た。

融点：85－86℃

元素分析値（ $C_{16}H_{15}N_3OS$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.65	5.07	14.12	10.72

実施例 48

3-ブチル-2-フェニルイミノ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 11と同様な方法で、2-アニリノ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン383mg、水素化リチウム14mg、ヨウ化ブチル0.17mlを用いて、3-ブチル-2-フェニルイミノ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン280mgを得た。

融点：68－69℃

元素分析値（ $C_{17}H_{17}N_3OS$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.57	5.50	13.49	10.30

実験値 65.80 5.48 13.62 10.35

実施例 49

3-アリル-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン

実施例 11 と同様な方法で、2-アニリノ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン 383 mg、水素化リチウム 14 mg、臭化アリル 0.13 ml を用いて、3-アリル-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン 297 mg を得た。

融点：94-95℃

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.06	4.44	14.23	10.86
実験値	65.29	4.39	14.24	11.05

実施例 50

3-ベンジル-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン

実施例 11 と同様な方法で、2-アニリノ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン 150 mg、水素化リチウム 6 mg、臭化ベンジル 0.070 ml を用いて、3-ベンジル-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン 130 mg を得た。

融点：105-106℃

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	69.54	4.38	12.16	9.28
実験値	69.74	4.43	12.22	9.10

実施例 51

3-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] -1, 3-チアジン-4-オン・1塩酸

2-(4-メチルアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 900 mg (3.34 mmol)、水素化リチウム 54 mg、塩酸 2-ジエチルアミノエチルクロリド 633 mg を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム-3%メタノール）した。得られた化合物を、4 規定塩酸-ジオキサンを加えたエーテル-ヘキサンより再結晶し、3-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3-ジヒドロ-2-[(4-メチルフェニル)イミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・1 塩酸塩 556 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 369 (M^+)

核磁気共鳴スペクトラム (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.27 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.33 (3H, s),
3.20-3.30 (4H, m), 3.40-3.41 (2H, m),
4.60 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
6.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.51 (1H, dd, $J=4.9, 7.8$ Hz),
8.50 (1H, dd, $J=2.0, 7.8$ Hz),
8.70 (1H, dd, $J=2.0, 4.1$ Hz).

実施例 52

3-(2-ジエチルアミノエチル)-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 11 と同様な方法で、2-アニリノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 383 mg、水素化リチウム 14 mg、塩酸 2-ジエチルアミノエチルクロリド 259 mg を用いて、3-(2-ジエチルアミノエチル)-2-フェニルイミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 254 mg を得た。

融点 : 61-62°C

元素分析値 ($C_{19}H_{22}N_4OS$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.38	6.26	15.81	9.05
実験値	64.36	6.21	15.83	9.08

実施例 53

3-プロピル-2-[(4-トリフルオロメチルフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 11 と同様な方法で、2-(4-トリフルオロメチルアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 646 mg、水素化リチウム 18 mg、ヨウ化プロピル 0.19 ml を用いて、3-プロピル-2-[(4-トリフルオロメチルフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 546 mg を得た。

融点：114-116℃

元素分析値 (C₁₇H₁₄F₃N₃O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	55.88	3.86	11.50	8.78	15.60
実験値	55.87	3.81	11.50	8.75	15.82

実施例 54

3-ベンジル-2-[(4-トリフルオロメチルフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

実施例 11 と同様な方法で、2-(4-トリフルオロメチルアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 646 mg、水素化リチウム 18 mg、臭化ベンジル 0.24 ml を用いて、3-ベンジル-2-[(4-トリフルオロメチルフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 630 mg を得た。

融点：126-128℃

元素分析値 (C₂₁H₁₄F₃N₃O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	61.01	3.41	10.16	7.76	13.79
実験値	60.97	3.42	10.29	7.72	14.06

実施例 5 5

4-[(3-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

実施例 11 と同様な方法で、4-[(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル 1.31 g、水素化リチウム 36 mg、ヨウ化メチル 0.25 ml を用いて、4-[(3-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル 656 mg を得た。

融点：182-184℃

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₃O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.81	4.43	12.31	9.39
実験値	59.63	4.43	12.23	9.53

実施例 5 6

4-[(4-オキソ-3-プロピル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

実施例 11 と同様な方法で、4-[(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル 1.31 g、水素化リチウム 36 mg、ヨウ化メチル 0.39 ml を用いて、4-[(4-オキソ-3-プロピル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル 934 mg を得た。

融点：115-117℃

元素分析値 (C₁₉H₁₉N₃O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.77	5.18	11.37	8.68
実験値	61.70	5.15	11.34	8.70

実施例 5 7

2-[N-エチル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

100 ml のフラスコに 2-クロロニコチン酸 1.595 g、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴を入れ、攪拌下 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮して得られた残さを 5 ml のアセトンに溶解させた。50 ml のフラスコにチオシアン酸アンモニウム 770 mg とアセトン 15 ml を入れ攪拌し溶解させた。このフラスコに 2-クロロニコチン酸塩化物の溶液の入った滴下漏斗を接続しこの溶液を加えた。15 分間攪拌した後析出した不要物を濾別し、濾液を 50 ml フラスコにとった。このフラスコに N-エチル-4-トルイジン

1.37 g とアセトン 10 ml の混合物を入れた滴下漏斗を接続した。トルイジン溶液をアシルイソチオシアネート溶液に攪拌下滴下し、更に一時間攪拌させた。この反応混合物を氷水に開け、沈殿物を濾取、水で洗浄し減圧下乾燥させた。この粗生成物をエタノールより再結晶し、2-[N-エチル-N-(4-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.66 g を得た。

融点：157.5-158.5℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.29	4.99	14.00	10.69

実施例 58

2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 891 mg、アセトン 15 ml、N-メチルアニリン 1.26 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.37 g を得た。

融点：174-175℃

元素分析値 (C₁₄H₁₁N₃O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.43	4.12	15.60	11.91
実験値	62.44	4.14	15.61	11.96

実施例 59

2-(N-フェニル-N-プロピルアミノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.763 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 894 mg、アセトン 15 ml、N-プロピルアニリン 1.59 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテルより再結晶し、2-(N-フェニル-N-プロピルアミノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 2.68 g を得た。

融点: 141-142℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.47	5.11	14.03	11.08

実施例 60

2-[N-フェニル-N-(2-プロピル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.753 g (11.1 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 894 mg、アセトン 15 ml、N-(2-プロピル)アニリン 1.59 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(N-フェニル-N-(2-プロピル)アミノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 2.75 g を得た。

融点: 175-176℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃OS として)

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
-------	-------	-------	-------

理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.50	5.10	14.03	10.74

実施例 6 1

2-(N-ベンジル-N-フェニルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 891 mg、アセトン 15 ml、N-ベンジルアニリン 2.15 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(N-ベンジル-N-フェニルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.84 g を得た。

融点: 137-138℃

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	69.54	4.38	12.16	9.28
実験値	69.29	4.45	12.07	9.38

実施例 6 2

2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.203 g (7.63 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 639 mg、アセトン 15 ml、N-エチル-4-ブロモアニリン 1.53 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(4-ブロモフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.08 g を得た。

融点: 166-167℃

元素分析値 (C₁₅H₁₂N₃OSBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	49.73	3.34	11.60	8.85	22.06

実験値 49.63 3.25 11.46 8.81 22.15

実施例 63

2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 891 mg、アセトン 15 ml、N-メチル-4-ニトロアニリン 1.78 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 2.85 g を得た。

融点: 223-224°C

元素分析値 (C₁₄H₁₀N₄O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	53.50	3.21	17.82	10.20
実験値	53.28	3.19	17.84	10.21

実施例 64

2-[N-メチル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮し得られた 2-クロロニコチン酸クロリドを 10 ml のアセトンに溶解させ、滴下漏斗に充填した。イソチオシアン酸アンモニウム 891 mg を、アセトン 15 ml に溶解させた。この溶液に攪拌しながら上記の酸クロリドのアセトン溶液を 5 分間で加えた。さらにこの反応液を 40 度に 5 分間加温した後、生じた不溶物を濾去した。この、2-クロロニコチノイルイソシアネートのアセトン溶液に、4-クロロ-N-メチルアニリン 1.66 g、アセトン 10 ml の混合物を攪拌下、5 分間で滴下した。滴下後更に 15 時間攪拌した。反応混合物を、約 1000 ml の氷水に開け、析出する化合物を濾取、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物を EtOH より再結晶し、2-[N-(4-クロロフェニル)-N

ーメチルアミノ]ー4H-ピリド[3, 2-e]ー1, 3-チアジン-4-オン
2. 95 gを得た。

融点: 189-190℃

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.63 (3H, s), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.39 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz),
7.52 (2H, d, J=8.6 Hz),
8.59 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
8.67 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz).

実施例65

2-[N-プロピル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]ー4H-ピリド[3, 2-e]ー1, 3-チアジン-4-オン

実施例57と同様な方法で、2-クロロニコチン酸クロリド158mg、チオシアン酸アンモニウム68mg、4-(プロピルアミノ)ベンゾトリフルオリド185mgを用いて、2-[N-プロピル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]ー4H-ピリド[3, 2-e]ー1, 3-チアジン-4-オン106mgを得た。

融点: 216-217℃

元素分析値 (C₁₇H₁₄F₃N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	55.88	3.86	11.50	8.78	15.60
実験値	55.79	3.84	11.49	8.79	15.65

実施例66

2-[N-ベンジル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]ー4H-ピリド[3, 2-e]ー1, 3-チアジン-4-オン

実施例57と同様な方法で、2-クロロニコチン酸クロリド190mg、チオシアン酸アンモニウム83mg、4-(ベンジルアミノ)ベンゾトリフルオリド271mgを用いて、2-[N-ベンジル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]ー4H-ピリド[3, 2-e]ー1, 3-チアジン-4-オン2

52 mgを得た。

融点：171-173℃

元素分析値 (C₂₁H₁₄F₃N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	61.01	3.41	10.16	7.76	13.79
実験値	61.01	3.36	10.13	7.78	13.84

実施例 67

4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル

実施例 57と同様な方法で、2-クロロニコチン酸クロリド162 mg、チオシアン酸アンモニウム72 mg、4-(メチルアミノ)安息香酸エチル169 mgを用いて、4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸エチル279 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトラム (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.40-1.48 (3H, m), 3.67 (3H, s),
 4.40-4.48 (2H, m),
 7.39 (1H, dd, J=7.9, 4.9 Hz),
 7.45 (2H, d, J=7.9 Hz),
 8.22 (2H, d, J=7.9 Hz),
 8.56-8.61 (1H, m),
 8.67 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz)

質量分析値 (m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例 68

4-[N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-N-プロピルアミノ]安息香酸エチル

実施例 57と同様な方法で、2-クロロニコチン酸クロリド230 mg、チオシアン酸アンモニウム100 mg、4-(プロピルアミノ)安息香酸エチル270 mgを用いて、4-[N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-N-プロピルアミノ]安息香酸エチル418 mgを

得た。

融点：155－157℃

元素分析値 (C₁₉H₁₉N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.77	5.18	11.37	8.68
実験値	61.54	5.09	11.29	8.79

実施例69

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸1.595g (10.12mmol)、塩化チオニル15ml、DMF 2滴、チオシアン酸アンモニウム770mg、アセトン15ml、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン1.35g、アセトン10mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテルより再結晶し、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2.18gを得た。

融点：174－175℃

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.06	4.44	14.23	10.86
実験値	64.71	4.54	14.09	10.84

実施例70

2-(インドリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸1.728g (10.97mmol)、塩化チオニル15ml、DMF 2滴、チオシアン酸アンモニウム913mg、アセトン15ml、インドリン1.31g、アセトン10mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(インドリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2.45gを得た。

融点：249－250℃

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.04	3.94	14.94	11.40
実験値	64.07	3.99	14.90	11.53

実施例 7 1

2-(2-メチルインドリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 891 mg、アセトン 15 ml、N-メチルアニリン 1.26 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(2-メチルインドリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.37 g を得た。

融点: 178.7-179.7℃

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.06	4.44	14.23	10.86
実験値	65.11	4.37	14.21	10.92

実施例 7 2

2-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.588 g (10.08 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を冷却後減圧下濃縮した。得られた、2-クロロニコチン酸クロリドを 10 ml のアセトンに溶解させた。イソチオシアン酸アンモニウム 844 mg をアセトン 15 ml に溶解させた。この溶液に先に得られた酸クロリドのアセトン溶液を 5 分間で攪拌下滴下した。さらに 40 度に加温して 5 分間反応させた後生じた不溶物を濾去した。この得られた、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートのアセトン溶液に、N-メチル-m-トルイジン 1.28 g、アセトン 10 ml の混合物を攪拌下室

温で5分で滴下した。滴下後さらに3時間攪拌したのち、約1000mlの氷水に開けた。析出する粗生成物を濾取し、水洗、減圧下乾燥させた。この粗生成物をエタノールより再結晶し、2-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2, 43gを得た。

融点: 176-177℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 2.43 (3H, s), 3.66 (3H, s),
7.13 (1H, s), 7.15 (1H, s),
7.33 (1H, d, J=8Hz),
7.37 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz),
7.42 (1H, t, J=7.8Hz),
8.57 (1H, dd, J=1.8, 4.9Hz),
8.67 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz).

実施例73

2-[N-メチル-N-(2-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸1.613g (10.24mmol)、塩化チオニル15ml、DMF2滴、チオシアン酸アンモニウム780mg、アセトン15ml、N-メチル-ο-トルイジン1.21g、アセトン10mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-メチル-N-(2-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2, 28gを得た。

融点: 208-209℃

元素分析値(C₁₅H₁₃N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.58	4.62	14.83	11.32
実験値	63.62	4.59	14.78	11.34

実施例74

2-[N-エチル-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.585 g (10.08 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 844 mg、アセトン 15 ml、N-エチル-3,4-メチレンジオキシアニリン 1.83 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテルより再結晶し、2-[N-エチル-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 1.91 g を得た。

融点: 184-185°C

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	58.70	4.00	12.84	9.80
実験値	58.62	4.02	12.80	9.85

実施例 75

2-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 824 mg (5.23 mmol)、塩化チオニル 10 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 400 mg、アセトン 10 ml、N-メチル-4-トリフルオロメトキシアニリン 1.0 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 1.49 g を得た。

融点: 176-177°C

元素分析値 (C₁₅H₁₀N₃O₂SF₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論値	50.99	2.85	11.89	9.08	16.13
実験値	50.91	2.89	11.98	9.15	16.35

実施例 76

2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4H-ピリ

ド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.718 g (10.90 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 872 mg、アセトン 15 ml、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 1.52 g、アセトン 15 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 1.58 g を得た。

融点: 159-160°C

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	65.06	4.44	14.23	10.86
実験値	65.12	4.41	13.97	10.80

実施例 77

2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.757 g (11.2 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 891 mg、アセトン 15 ml、N-メチルベンジルアミン 1.42 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテルより再結晶し、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 1.53 g を得た。

融点: 112.5-113°C

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.58	4.62	14.83	11.32
実験値	63.62	4.53	14.92	11.48

実施例 78

2-(N-メチル-N-フェネチルアミノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.792 g (11.37 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 909 mg、アセトン 15 ml、N-メチルフェネチルアミン 1.61 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-(N-メチル-N-フェネチルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.91 g を得た。

融点: 115-116 °C

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.62	5.08	14.13	10.78
実験値	64.83	5.07	14.18	11.01

実施例 79

2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.749 g (11.10 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 888 mg、アセトン 15 ml、N-メチルシクロヘキシルアミン 1.32 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、酢酸エチル-エーテル-ヘキサンより再結晶し、2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.43 g を得た。

融点: 134-135 °C

元素分析値 (C₁₄H₁₇N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.06	6.22	15.26	11.64
実験値	61.02	6.23	15.39	11.79

実施例 80

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・1 塩酸塩

2-クロロニコチン酸 1.595 g (10.12 mmol)、塩化チオニル 1

5 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 770 mg、アセトン 15 ml、N-メチルピペラジン 1.22 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 57 と同様な方法で反応させ、酢酸エチル-エーテル-ヘキサンより再結晶し、更に 4 規定塩酸-酢酸エチルで造塩し、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・1 塩酸塩 1.14 g を得た。

融点：167-168℃

元素分析値 (C₁₂H₁₄N₄OS · HCl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	48.24	5.06	18.75	10.73	11.87
実験値	48.01	5.13	18.67	10.71	11.69

実施例 81

2-[(±)-エクソ-ノルボルナン-2-イル]アミノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.595 g (10.12 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴を 100 ml のフラスコ中 2 時間加熱環流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。

チオシアン酸アンモニウム 770 mg とアセトン 15 ml の混合物を 50 ml のフラスコ中攪拌し、上の反応で得られた酸塩化物の 5 ml アセトン溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を 10 分間攪拌した後、生じた不溶物を濾去し得られた濾液を別の 100 ml フラスコに取った。

(±)-エクソ-2-ノルボルニルアミン 1.13 g、アセトン 15 ml の混合物を入れた滴下漏斗を上記のフラスコに装着し、攪拌下、アミン溶液を滴下した。滴下後、混合物を 5 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残さにトルエン 20 ml を加え 2 時間、加熱環流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮し、得られた残さに酢酸エチルを加え、水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）で精製し、更にエーテル-ヘキサンから再結晶して、2-[(±)-エクソ-ノルボルナン-2-イル]

アミノ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1200 mgを得た。

融点: 219-220℃

元素分析値 (C₁₄H₁₅N₃OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.51	5.53	15.37	11.73
実験値	61.50	5.45	15.52	11.76

実施例 8 2

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-7-メチル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロ-6-メチルニコチン酸 2.175 g (12.68 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、チオシアン酸アンモニウム 1.01 g、アセトン 15 ml、N-メチル-4-クロロアニリン 1.81 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-7-メチル-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.58 g を得た。

融点: 196-197℃

元素分析値 (C₁₅H₁₂N₃OSClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	56.69	3.81	13.22	10.09	11.16
実験値	56.57	3.78	13.08	10.17	11.03

実施例 8 3

2-(6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.829 g (11.61 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、イソチオシアン酸アンモニウム 972 mg、アセトン 15 ml、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2.462 g、アセトン 10 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテル-ヘキサンより再結晶し、2-(5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロキノリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2. 350 gを得た。

融点: 173-174°C:

元素分析値 (C₁₅H₁₂N₃O S Br として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	51.35	3.23	11.23	8.57	21.35
実験値	51.39	3.13	11.20	8.62	21.26

実施例 8 4

2-(6, 8-ジブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・1水和物

2-クロロニコチン酸 1. 339 g (8.5 mmol)、塩化チオニル 13 ml、DMF 2 滴、イソチオシアン酸アンモニウム 680 mg、アセトン 13 ml、6, 8-ジブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2. 473 g、アセトン 8 ml を用いて、実施例 5 7 と同様な方法で反応させ、エタノール-ヘキサンより再結晶し、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノル-1-イル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・1水和物 2. 244 gを得た。

融点: > 110°C (分解)

元素分析 (C₁₆H₁₁N₃O S Br · 1H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論値	40.79	2.78	8.92	6.81	33.92
実験値	40.70	2.60	8.90	6.92	34.16

質量分析値 (m/z): 453 (M⁺)

実施例 8 5

2-[N-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1. 891 g (12.0 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮し得られた 2-クロロニコチン酸クロリドを 10 ml のアセトンに溶解させ

た。イソチオシアン酸アンモニウム 770 mg を、アセトン 15 ml に攪拌下溶解させ、この溶液に 2-クロロニコチン酸クロリドのアセトン溶液を 5 分間かけて滴下し攪拌した。さらに 40 度の油浴上で 5 分間攪拌した。析出する、不溶物を濾去し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートのアセトン溶液を得た。この溶液に、室温下、N-エチル-3,4-エチレンジオキシアニリン 2.151 g とアセトン 10 ml の混合物を 5 分間かけ、攪拌下滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を約 1000 ml の氷水に開け、析出する結晶を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させた。この生成物を、エタノールより再結晶し、2-[N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 2.18 g を得た。

融点：192-193℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz),
4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz),
4.32 (2H, d, J = 8.6 Hz),
4.34 (2H, d, J = 8.6 Hz),
6.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz),
6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz),
7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz),
7.35 (1H, dd, J = 4.9, 7.9 Hz),
8.56 (1H, dd, J = 1.8, 4.9 Hz),
8.65 (1H, dd, J = 1.8, 7.9 Hz).

実施例 86

2-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 1.733 g (11 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴、イソチオシアン酸アンモニウム 880 mg、アセトン 15 ml、3,4-ジメトキシ-N-エチルアニリン 1.993 g、アセトン 10 ml を用いて、

実施例 85 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン3.388gを得た。

融点：209-210℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.46	4.99	12.24	9.34
実験値	59.27	4.93	12.15	9.35

実施例 87

2-[N-エチル-N-(3-メトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸1.891g (12mmol)、塩化チオニル15ml、DMF 2滴、イソチオシアン酸アンモニウム960mg、アセトン15ml、3-メトキシ-N-エチルアニリン1.815g、アセトン10mlを用いて、実施例 85 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(3-メトキシフェニル)-N-エチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン3.107gを得た。

融点：135.5-136.5℃

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.32	4.82	13.41	10.23
実験値	61.39	4.79	13.42	10.40

実施例 88

2-[N-エチル-N-(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸2.347g (15.1mmol)、塩化チオニル30ml、DMF 3滴、イソチオシアン酸アンモニウム1.262g、アセトン15ml、N-エチル-4-イソプロピルアニリン2.583g、アセトン10mlを用いて、実施例 85 と同様な方法で反応させ、エタノール-エーテル-ヘキサ

ンより再結晶し、2-[N-エチル-N-(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン3. 388 gを得た。

質量分析値 (m/z) : 326 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 1. 26-1. 32 (9H, m),
 3. 00 (1H, qq, $J = 7. 2$ Hz),
 4. 18 (2H, q, $J = 7. 2$ Hz),
 7. 22 (2H, d, $J = 8. 0$ Hz),
 7. 35 (1H, dd, $J = 4. 4, 7. 6$ Hz),
 7. 38 (2H, d, $J = 8. 0$ Hz),
 8. 55 (1H, dd, $J = 2. 0, 4. 4$ Hz),
 8. 66 (1H, dd, $J = 2. 0, 7. 6$ Hz).

実施例 89

2-[N-エチル-N-(4-アセチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸1. 576 g (10 mmol)、塩化チオニル10 ml, DMF 2滴、イソチオシアン酸アンモニウム837 mg、アセトン10 ml、4-アセチル-N-エチルアニリン3. 986 g、アセトン10 mlを用いて、実施例85と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-エチル-N-(4-アセチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2. 729 gを得た。

融点: 203. 5-204. 5°C

元素分析値 ($C_{17}H_{15}N_3O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62. 75	4. 65	12. 91	9. 85
実験値	62. 57	4. 66	12. 80	9. 82

実施例 90

2-[N-エチル-N-(1H-1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)

アミノ] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン塩酸塩
 2-クロロニコチン酸 1.512 g (9.6 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後減圧下濃縮し、得られた残渣を 10 ml のアセトンに溶解させ、2-クロロニコチン酸クロリドのアセトン溶液を得た。チオシアン酸アンモニウム 804 mg を、アセトン 15 ml に溶解させ、攪拌下この溶液に 2-クロロニコチン酸クロリドのアセトン溶液を 5 分間かけて滴下した。反応混合物を、40℃の油浴上 5 分間攪拌し、析出する不溶物を濾去し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートのアセトン溶液を得た。この溶液に、攪拌下、5-(N-エチルアミノ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール 1.685 g、アセトン 10 ml の混合物を 5 分間かけて滴下した。さらに、6 時間攪拌した後、約 1000 ml の氷水に開け、析出する結晶を濾取し、水洗し、減圧下乾燥した。得られた化合物を、30 ml のトルエンに懸濁させ、2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を濾過し、残滓をエタノール-エーテルより再結晶して、2-[N-エチル-N-(1H-1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン・塩酸塩 1.171 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 338 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.05 (3H, s),
 4.13 (2H, q, J = 7.3 Hz),
 7.55 (1H, dd, J = 4.6, 7.9 Hz),
 7.64 (1H, d, J = 6.7 Hz),
 8.05 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.07 (1H, s),
 8.51 (1H, dd, J = 1.8, 7.9 Hz),
 8.66 (1H, dd, J = 1.8, 4.6 Hz).

実施例 91

2-(1H-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イル)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン
 2-クロロニコチン酸 1.576 g (10 mmol)、塩化チオニル 13 ml、

DMF 3 滴、イソチオシアン酸アンモニウム 837 mg、アセトン 13 ml、1 H-2、3、4、5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン 1.549 g、アセトン 12 ml を用いて、実施例 85 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[1 H-2、3、4、5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イル)-4 H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.565 g を得た。

融点: 235-236 °C

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₃O S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.00	4.89	13.58	10.36
実験値	65.91	4.91	13.43	10.29

実施例 9 2

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-7-フェニル-4 H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-ヒドロキシ-6-フェニルニコチン酸 2.150 g (10 mmol)、塩化チオニル 30 ml、DMF 2 滴の混合物を 5 日間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣を THF 20 ml に溶解させた。この溶液を、イソチオシアン酸アンモニウム 840 mg、THF 15 ml、アセトン 10 ml の混合物に攪拌下 5 分間で滴下した。この反応混合物を 40 °C の油浴上 5 分間攪拌し、生じた不溶物を濾去した。得られた濾液に、N-メチル-4-クロロアニリン 1.416 g、THF 10 ml の混合物を 5 分間かけ、攪拌下滴下した。この反応混合物を 17 時間室温で攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた残渣に THF 15 ml を加え 4 時間、加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出した結晶を濾取し、THF、エタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させた。得られた化合物を熱エタノールで再度洗浄し、減圧下乾燥させて、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-7-フェニル-4 H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 918 mg を得た。

融点: 279.2-280.2 °C

元素分析値 (C₂₀H₁₄N₃O S Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	63.24	3.71	11.06	8.44	9.33
実験値	63.17	3.59	11.08	8.19	9.43

実施例 9 3

2-[N-(4-ヒドロキシアミノフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 6 3 で得られた、2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.181 g (3.76 mmol)、DMF 100 ml、10% Pd カarbon 250 mg の混合物を水素雰囲気下 6 日間攪拌した。反応混合物を、加温し析出した化合物を溶解させ、不溶物を熱時濾去した。得られた溶液を室温まで冷却し析出する結晶を濾取し、THF、エタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、2-[N-(4-ヒドロキシアミノフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 77 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 301 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.48 (3H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz),
 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz),
 7.53 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
 8.49 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
 8.57 (1H, d, J = 1.6 Hz),
 8.66 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz),
 8.70 (1H, bs).

実施例 9 4

2-[N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 6 3 で得られた、2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 1.505 g (4.79 mmol)、DMF 50 ml、ラネーニッケル約 1.5 g の混合物を

水素雰囲気下5時間攪拌した。不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣を、エタノールより再結晶させ、2-[N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 984mgを得た。

融点: 249.5-250.5℃

元素分析値 (C₁₄H₁₂N₄O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.14	4.25	19.70	11.28
実験値	58.98	4.32	19.42	11.51

実施例 95

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[4,3-e]-1,3-チアジン-4-オン

1) 1-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロイソニコチノイル)-1-メチルチオウレア

3-フルオロイソニコチン酸 1.658g (11.75mmol)、塩化チオニル 15ml、DMF 3滴の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、3-フルオロイソニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン 10mlに溶解させ、チオシアン酸アンモニウム 984mgの15mlアセトン溶液に攪拌下5分間で滴下した。滴下後、反応混合物を40℃で5分間加温攪拌した。析出する不溶物を濾去し、3-フルオロイソニコチノイルイソチオシアネートのアセトン溶液を得た。この溶液に、4-クロロ-N-メチルアニリン 1.55gの10mlアセトン溶液を攪拌下5分で滴下した。反応混合物を室温下17時間攪拌した後、約1000mlの氷水に開け析出した結晶を濾取、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: CHCl₃ + 2%メタノール)で精製し、1-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロイソニコチノイル)-1-メチルチオウレア 1.452gを得た。

質量分析値 (m/z): 324 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.72 (3H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, bs),
8.50–8.55 (2H, m), 8.73 (1H, bs).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[4, 3-e]-1, 3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下、1-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロイソニコチノイル)-1-メチルチオウレア 1.230 g (3.80 mmol)、DMF 10 ml の混合物に水浴で冷却しながら水素化ナトリウム 167 mg (60%, オイルサスペンション) の 1 ml THF 懸濁液を加えた。10 分間攪拌した後、110℃の油浴で加温し、5 時間攪拌した。反応混合物を冷却し減圧下濃縮し、得られた残渣を氷水に開け生じた析出物を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物を、エタノールより再結晶し、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[4, 3-e]-1, 3-チアジン-4-オン 802 mg を得た。

融点: 255–256℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.51 (3H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
8.02 (1H, d, $J = 4.8$ Hz),
8.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 96

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 4-e]-1, 3-チアジン-4-オン

4-クロロニコチン酸 1.416 g (8.99 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、4-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン 10 ml と THF 10 ml の混合溶媒に懸濁させ、チオシアン酸アンモニウム 753 mg の 15 ml アセトン溶液に攪拌下 5 分間で滴下した。滴下後、反応混合物を 40℃で 6 分間加温攪拌し、4-クロロニコチノイルイソチオシアネートを含む混合物を

得た。この混合物に、4-クロロ-N-メチルアニリン1.55gの10mlアセトン溶液を攪拌下5分で滴下した。反応混合物を室温下17時間攪拌した後、減圧下半分の容積まで濃縮し、約500mlの氷水に開け析出した結晶を濾取、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：CHCl₃+1~3%メタノール）で精製し、エタノールより再結晶して、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,4-e]-1,3-チアジン-4-オン717mgを得た。

融点：238-239℃

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

δ：3.61（3H, s）, 7.07（1H, d, J=5.2Hz）,
7.31（2H, d, J=8.8Hz）,
7.54（2H, d, J=8.8Hz）,
8.57（1H, d, J=5.2Hz）, 9.26（1H, s）.

実施例97

2-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン塩酸塩

2-クロロニコチン酸2.437g（15.47mmol）、塩化チオニル15ml、DMF2滴の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、2-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン10mlに溶解させ、チオシアン酸アンモニウム1.30gの15mlアセトン溶液に攪拌下5分間で滴下した。滴下後、反応混合物を40℃で6分間加温攪拌した。析出する不溶物を濾去し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートの溶液を得た。この溶液に、1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン1.98gの10ml THF溶液を攪拌下5分で滴下した。反応混合物を室温下17時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：CHCl₃:メタノール:30%アンモニア水=20:1:0.1~10:1:0.1）で精製し、1-(1-メチル-4-ピペリジル)-3-(2-クロロニコチノイル)-1-メチルチオウレア3.98gを得た。

得られた化合物を、DMF30mlに溶解させ140℃の油浴上で加熱し5時

間攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：CHCl₃：メタノール：30%アンモニア水＝20：1：0.1～10：1：0.1）で精製し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液で造塩させ、iPrOHより再結晶し、2-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・塩酸塩2.448gを得た。

質量分析値 (m/z) : 291 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.8-2.0 (2H, m), 2.34-2.37 (2H, m),
2.74 (3H, d, J=4.4Hz), 3.12 (3H, s),
3.12-3.25 (2H, m), 3.4-3.53 (3H, m),
7.60 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
8.51 (1H, d, J=8.0Hz),
8.76 (1H, d, J=4.8Hz).

実施例98

2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-フェニルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸2.565g (16.28mmol)、塩化チオニル20ml、DMF 2滴の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、2-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン15mlに溶解させ、チオシアン酸アンモニウム1.363gの15mlアセトン溶液に攪拌下5分間で滴下した。滴下後、反応混合物を40℃で5分間加温攪拌し、4-クロロニコチノイルイソチオシアネートの溶液を得た。この溶液に、N-(2-ヒドロキシエチル)アニリン1.363gの15ml THF溶液を攪拌下5分で滴下した。反応混合物を室温下17時間攪拌した後、約1000mlの氷水に開け析出した結晶を濾取、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物を、エタノールより再結晶して、2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-フェニルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン777mgを得た。

融点：168-169℃

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₄O₄Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	60.18	4.38	14.04	10.71
実験値	59.87	4.26	13.92	10.53

実施例 99

2-(3-ピリジルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・塩酸塩

1) 1-(2-クロロニコチノイル)-3-(3-ピリジル)チオウレア

2-クロロニコチン酸 3.635 g (23.07 mmol)、塩化チオニル 20 ml、DMF 3 滴の混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、2-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン 10 ml に溶解させ、チオシアン酸アンモニウム 1.931 g の 20 ml アセトン溶液に攪拌下 5 分間で滴下した。滴下後、反応混合物を 40℃で 5 分間加温攪拌した。析出する不溶物を濾去し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートのアセトン溶液を得た。この溶液に、3-アミノピリジン 2.171 g の 20 ml アセトン溶液を攪拌下 5 分で滴下した。反応混合物を室温下 17 時間攪拌した後、約 1000 ml の氷水に開け析出した結晶を濾取、水洗し、減圧下乾燥させ、1-(2-クロロニコチノイル)-3-(3-ピリジル)チオウレア 3.881 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 293 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 7.48 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
 7.58 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz),
 8.11 (1H, ddd, J = 1.6, 1.6, 8.0 Hz),
 8.14 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz),
 8.48 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz),
 8.57 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz),
 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz).

2) 2-(3-ピリジルアミノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チア

ジン-4-オン・塩酸塩

1-(2-クロロニコチノイル)-3-(3-ピリジル)チオウレア 1.104 g (3.77 mmol)、DMF 10 ml の混合物を 140℃ の油浴で加温し、1 時間攪拌した。反応混合物を冷却し THF で希釈し、析出した結晶を濾取し、THF で洗浄、減圧下乾燥させ、2-(3-ピリジルアミノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・塩酸塩 759 mg を得た。

融点：257-258℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 7.58 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz),
7.96 (1H, dd, J = 5.2, 8.0 Hz),
8.30-8.50 (1H, m),
8.53 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz),
8.76 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
8.75-8.90 (1H, m), 12.0-13.0 (1H, m)

実施例 100

2-[N-メチル-N-(3-ピリジル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・塩酸塩

2-クロロニコチン酸 2.486 g (15.78 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、2-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン 10 ml 溶解させ、チオシアン酸アンモニウム 1.32 g の 15 ml アセトン溶液に攪拌下 5 分間で滴下した。滴下後、反応混合物を 40℃ で 6 分間加温攪拌し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートの溶液を得た。この溶液に、3-(N-メチルアミノ)ピリジン 1.706 g の 10 ml アセトン溶液を攪拌下 5 分で滴下した。反応混合物を室温下 17 時間攪拌した後、約 1000 ml の氷水に開け析出した結晶を濾取、水洗し、減圧下乾燥させた。得られた粗生成物を、4 規定塩化水素酢酸エチル溶液存在下、エタノールより再結晶して、2-[N-メチル-N-(3-ピリジル)アミノ]-4H-ピリド[3,

2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・塩酸塩 2.956 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 271 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.60 (3H, s),

7.61 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),

7.88 (1H, dd, $J=5.2, 8.4$ Hz),

8.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz),

8.53 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz),

8.85 (1H, dd, $J=1.6, 4.0$ Hz)

8.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.99 (1H, s)

実施例 101

2, 3-ジヒドロ-3-メチル-2-(3-ピリジルイミノ)-4H-ピリド
[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(3-ピリジルアミノ)-4H-ピリド [3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・塩酸塩 566 mg (1.93 mmol) を、12 ml の DMF に溶解させ水素化ナトリウム 162 mg (60% オイル懸濁, 2.1 eq) の 1 ml THF 懸濁液を攪拌下加えた。反応混合物を 60℃ の油浴上で加温下 30 分間攪拌した。301 mg のヨウ化メチルをこの反応混合物に加え 4 時間攪拌した。反応後、冷却し減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: $CHCl_3$ + 1~2% メタノール) で精製し、724 mg の不定形晶状の化合物を得た。これをエタノールより再結晶し、2, 3-ジヒドロ-3-メチル-2-(3-ピリジルイミノ)-4H-ピリド [3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 372 mg を得た。

融点: 159.5-160.5℃

元素分析値 ($C_{13}H_{10}N_4OS$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	57.76	3.73	20.73	11.86
実験値	57.53	3.63	20.58	11.85

実施例 102

2-[N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 2.226 g (14.36 mmol)、塩化チオニル 15 ml、DMF 2 滴の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、2-クロロニコチン酸クロリドを得た。この化合物をアセトン 10 ml に溶解させ、チオシアン酸アンモニウム 1.21 g の 15 ml アセトン溶液に攪拌下 5 分間で滴下した。滴下後、反応混合物を 40℃ で 6 分間加温攪拌した。析出する不溶物を濾去し、2-クロロニコチノイルイソチオシアネートの溶液を得た。この溶液に、4-フルオロ-N-メチルアニリン 1.80 g の 10 ml アセトン溶液を攪拌下 5 分で滴下した。反応混合物を室温下 15 時間攪拌した後、約 1000 ml の氷水に開け、析出した結晶を濾取し、水洗し、減圧下乾燥させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.99 g を得た。

融点: 184-185℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 3.64 (3H, s), 7.21-7.27 (2H, m),
7.33-7.37 (2H, m),
7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.58 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz),
8.67 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz).

実施例 103

2-(4-クロロフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メトキシベンジル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン及び 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(3-メトキシベンジル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 2.681 g (9.25 mmol)、水素化リチウム 162 mg、3-メトキシベンジルクロリド 1.50 g、DMF 40 ml を用いて実施例 11 と同様な方法で反応させ、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラファ

ーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として2-（4-クロロフェニルイミノ）-2, 3-ジヒドロ-4H-3-（3-メトキシベンジル）ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2. 288g（エタノールより再結晶）を、高極性物質として2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（3-メトキシベンジル）アミノ〕-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン843mg（酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶）を得た。

1) 2-（4-クロロフェニルイミノ）-2, 3-ジヒドロ-3-（3-メトキシベンジル）-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点：137-138℃

元素分析値（ $C_{21}H_{16}N_3O_2SCl$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	61.54	3.93	10.25	7.82	8.65
実験値	61.46	3.76	10.22	7.87	8.86

2) 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（3-メトキシベンジル）アミノ〕-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点：129.5-130.5℃

元素分析値： $C_{21}H_{16}N_3O_2SCl$ として

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	61.54	3.93	10.25	7.82	8.65
実験値	61.33	3.89	10.24	7.79	8.70

実施例104

2-（4-クロロフェニルイミノ）-3-（5-クロロ-2-テニル）-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 及び 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（5-クロロ-2-テニル）アミノ〕-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-（4-クロロアニリノ）-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン2. 536g（8.75mmol）、水素化リチウム154mg、5-クロロ-2-テニルクロリド1.462g、DMF40mlを用いて実施例1

1と同様な方法で反応させ、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として2-（4-クロロフェニルイミノ）-3-（5-クロロ-2-テニル）-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン2.643g（エタノールより再結晶）を、高極性物質として2-[N-（4-クロロフェニル）-N-（5-クロロ-2-テニル）アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン263mg（酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶）を得た。

1) 2-（4-クロロフェニルイミノ）-3-（5-クロロ-2-テニル）-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：153-154℃

元素分析値（ $C_{18}H_{11}N_3OS_2Cl_2$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	51.43	2.64	10.00	15.26	16.87
実験値	51.24	2.71	10.01	15.08	16.89

2) 2-[N-（4-クロロフェニル）-N-（5-クロロ-2-テニル）アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：187.5-188.5

元素分析値（ $C_{18}H_{11}N_3OS_2Cl_2$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	51.43	2.64	10.00	15.26	6.87
実験値	51.41	2.52	10.01	15.32	7.15

実施例105

2-（4-クロロフェニルイミノ）-2,3-ジヒドロ-3-（2-プロピニル）-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-（4-クロロフェニル）-N-（2-プロピニル）アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-（4-クロロアニリノ）-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン1.615g（5.57mmol）、DMF30mlの混合物を加温

し均一な溶液とした。この溶液を、60℃の油浴上、アルゴン雰囲気下、攪拌しながら水素化リチウム98mgを加えた。30分間攪拌した後、3-ブロモプロピン804mgを加えた。同温で4時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。えられた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：クロロホルム）し、低極性物質として2-(4-クロロフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロ-3-(2-プロピニル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン2.643g（エタノールより再結晶）を、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン263mg（酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶）を得た。

1) 2-(4-クロロフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロ-3-(2-プロピニル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：>143（分解）

質量分析値 (m/z) : 328 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 2.22 (1H, t, $J = 2.4$ Hz),
5.14 (2H, d, $J = 2.4$ Hz),
6.88 (2H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.31 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz),
7.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz),
8.57 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz),
8.60 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-プロピニル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点：164-165

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 2.31 (1H, t, $J = 2.4$ Hz),
4.93 (2H, d, $J = 2.4$ Hz),
7.40 (1H, dd, $J = 4.4, 8.0$ Hz),

7. 40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
 7. 54 (1H, d, $J = 7.4$ Hz),
 8. 59 (1H, dd, $J = 2.0, 4.4$ Hz),
 8. 66 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz).
 6. 88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

実施例 106

2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン

2-クロロニコチン酸 1.0 g と塩化チオニル 10 ml を混和し, DMF 2 滴を加え, 2 時間加熱還流した。混合物を冷却後減圧下に濃縮し, 残渣をアセトン 10 ml に溶解した。

別にチオシアン酸アンモニウム 531 mg をアセトン 10 ml に溶解し, これにさきの残渣のアセトン溶液を滴下し, 一旦 40℃まで加温後室温で 30 分間攪拌した。析出した不溶物を濾去した後, 濾液に 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.22 g のアセトン溶液 (10 ml) を加え, 室温で一夜攪拌した。

反応液を濃縮後残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ベンゼン-酢酸エチル 1:1) で分離後, 熱エタノールで洗浄し, 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン 733 mg を得た。

融点: 224-228℃

元素分析値 ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.00	5.12	15.81	9.05
実験値	61.04	4.98	15.50	8.94

実施例 107

1-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸 エチルエステル

実施例 106 と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 1.0 g, 塩化チオニル 10 ml, チオシアン酸アンモニウム 531 mg, イソニペコチン酸エチル 998 mg を用いて反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール 50 : 1）で分離後、イソプロピルエーテル-イソプロパノールで再結晶し、1-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル) ピペラジン-4-カルボン酸 エチルエステル 365 mg を得た。

融点：139-140℃

元素分析値 (C₁₅H₁₇N₃O₃S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	56.41	5.37	13.16	10.04
実験値	56.42	5.24	13.08	10.06

実施例 108

2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 106 と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 1.0 g, 塩化チオニル 10 ml, チオシアン酸アンモニウム 531 mg, 4-ヒドロキシピペリジン 642 mg を用いて反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水 50 : 1 : 0.1）で分離後、イソプロパノールで結晶化させ、2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 320 mg を得た。

融点：206-207℃

元素分析値 (C₁₂H₁₃N₃O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	54.74	4.98	15.96	12.18
実験値	54.55	4.83	15.92	12.09

実施例 109

2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

実施例 106 と同様な方法で、2-クロロニコチン酸 1.0 g、塩化チオニル 10 ml、チオシアン酸アンモニウム 531 mg、3-ヒドロキシピペリジン 642 mg を用いて反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水 50:1:0.1）で分離後、イソプロピルエーテル-イソプロパノールで再結晶し、2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 285 mg を得た。

融点：208-211℃

元素分析値（C₁₂H₁₃N₃O₂S として）

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	54.74	4.98	15.96	12.18
実験値	54.37	4.85	15.86	11.89

実施例 110

2-(3-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸 455 mg を塩化メチレン 15 ml に溶解させ、塩化オキザリル 440 mg および DMF 2 滴を加え、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、アセトン 10 ml に溶解した。これにチオシアン酸アンモニウム 242 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物を濾去した後、濾液を -10℃ に冷却し、これに 3-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 460 mg のアセトン溶液（5 ml）を滴下した。-10℃ で 30 分攪拌した後室温まで昇温し、14 時間攪拌した。

混合物に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ベンゼン-酢酸エチル 2:1）で分離後、エタノールで再結晶し、2-(3-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 276 mg を得た。

融点：167-169℃

元素分析値 ($C_{18}H_{15}N_3OS$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67.27	4.70	13.07	9.98
実験値	67.08	4.58	12.95	10.05

実施例 111

2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン(実施例108の化合物) 120mg, 粉碎したモレキュラーシーブ(3A) 250mg, 塩化メチレン 7.2mlを混和し, ピリジニウムクロクロマト(PCC) 196mgを加えて室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を素早く10gのシリカゲル層を通じて濾過し, さらにクロロホルム-メタノール-アンモニア水(50:1:0.1)の混合溶媒で溶出した。得られた濾液および溶出液を濃縮後再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-アンモニア水 50:1:0.1)で分離し, 熱アセトニトリルで洗浄して, 2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 72mgを得た。

融点: 222-225℃

元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_3O_2S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	55.16	4.24	16.08	12.27
実験値	55.08	4.26	16.35	11.93

実施例 112

2-[N-(4-シクロヘキシルフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド 279mg, DMF 1滴, チオシアン酸アンモニウム 121mg, 4-シクロヘキシル-N-メチルアニリン 300mg, アセトン 5mlを用いて、実施例102と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、2-[N-(4-シクロヘキシルフェニル)-N-メチルアミノ]-4

H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 270 mg を得た。

融点: 192 - 195 °C

元素分析値 (C₂₀H₂₁N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	68.35	6.02	11.96	9.12
実験値	68.43	6.08	11.89	9.21

実施例 113

2-[N-(4-ビフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド 288 mg、DMF 1 滴、チオシアン酸アンモニウム 125 mg、4-(メチルアミノ)ビフェニル 300 mg、アセトン 5 ml を用いて、実施例 102 と同様な方法で反応させ、エタノール-クロロホルムより再結晶し、2-[N-(4-ビフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 280 mg を得た。

融点: 256 - 258 °C

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	69.54	4.38	12.16	9.28
実験値	69.61	4.44	12.18	9.27

実施例 114

[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-2-イル) アミノ] フェニル] アセトニトリル

2-クロロニコチン酸クロリド 362 mg、チオシアン酸アンモニウム 156 mg、[4-(メチルアミノ)フェニル]アセトニトリル 300 mg、アセトン 7 ml を用いて、実施例 102 と同様な方法で反応させ、エタノール-クロロホルムより再結晶し、[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-2-イル) アミノ] フェニル] アセトニトリル 347 mg を得た。

融点: 190 - 192 °C

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₄O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.32	3.92	18.17	10.40
実験値	62.40	3.83	18.15	10.38

実施例 115

[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル

2-クロロニコチン酸クロリド 1.256 g、チオシアン酸アンモニウム 543 mg、[4-(メチルアミノ)フェニル]酢酸 エチルエステル 1.379 g、アセトン 24 ml を用いて、実施例 102 と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル 1.26 g を得た。

融点: 156-159℃

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	60.83	4.82	11.82	9.02
実験値	60.86	4.77	11.80	9.05

実施例 116

[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]フェニル]酢酸

[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル 250 mg とエタノール 1.55 ml の混合物に、氷冷下 0.5 規定水酸化ナトリウム水 1.55 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 5 ml で希釈した後、0.5 規定塩酸で pH 1 に調整し、析出する結晶を濾取した。水、ジエチルエーテルで順次洗浄して減圧下乾燥させ、[4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]フェニル]酢酸 227 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.64 (3H, s), 3.77 (2H, s),
7.33 (2H, d, $J = 7.6$ Hz),
7.38 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz),
7.49 (2H, d, $J = 7.6$ Hz),
8.54–8.60 (1H, m),
8.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)

質量分析値 (M/Z) : 328 (M⁺ + 1)

実施例 117

4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸

4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸 エチルエステル70mg、エタノール0.9ml、0.25規定水酸化ナトリウム水0.9mlを用いて、実施例116と同様な方法で反応させ、4-[N-メチル-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]安息香酸・61mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.67 (3H, s), 7.39–7.47 (3H, m),
8.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
8.57–8.68 (2H, m)

質量分析値 (M/Z) : 314 (M⁺ + 1)

実施例 118

2-[N-(インダン-5-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド359mgをアセトン2mlに溶解させ、チオシアン酸アンモニウム156mgとアセトン2mlの混合物に滴下し、40℃で5分間攪拌した。析出した不溶物を濾去した後、濾液に5-(メチルアミノ)インダン300mgとアセトン3mlの混合物を滴下し、室温で15時間、次いで

加熱還流下5分間攪拌した。冷却後、水を加えてクロロホルムで抽出し、抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）で精製した後、エタノールより再結晶して減圧下乾燥させ、2-[N-(インダン-5-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン361mgを得た。

融点：157-160℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 2.17 (2H, quintet, J=7.6Hz),
 2.94-3.02 (4H, m), 3.64 (3H, s),
 7.05-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s),
 7.33-7.38 (2H, m),
 8.56 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz),
 8.67 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz).

実施例119

2-[N-メチル-N-(2-ナフチル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド336mg、チオシアン酸アンモニウム145mg、2-(メチルアミノ)ナフタレン300mg、アセトン7mlを用いて、実施例102と同様な方法で反応させ、エタノール-クロロホルムより再結晶し、2-[N-メチル-N-(2-ナフチル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン321mgを得た。

融点：230-232℃

元素分析値(C₁₈H₁₃N₃O₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67.69	4.10	13.16	10.04
実験値	67.73	4.02	13.19	9.99

実施例120

2-[N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-

e] - 1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド560mg、チオシアン酸アンモニウム242mg、3-(メチルアミノ)チオフェン360mg、アセトン10mlを用いて、実施例102と同様な方法で反応させ、エタノール-クロロホルムより再結晶し、2-[N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン230mgを得た。

融点: 231-232℃

元素分析値 (C₁₂H₉N₃OS₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	52.34	3.29	15.26	23.29
実験値	52.57	3.24	15.53	23.37

実施例121

2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド1.669g、チオシアン酸アンモニウム722mg、5-(メチルアミノ)ベンゾ[b]チオフェン1.55g、アセトン35mlを用いて、実施例102と同様な方法で反応させ、エタノール-酢酸エチルより再結晶し、2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン546mgを得た。

融点: 214-216℃

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₃OS₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.06	3.41	12.91	19.71
実験値	59.03	3.23	12.79	19.48

実施例122

2-[N-メチル-N-(キノリン-6-イル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン・塩酸塩

2-クロロニコチン酸クロリド334mg、チオシアン酸アンモニウム145

mg、6-(メチルアミノ)キノリン300mg、アセトン7mlを用いて、実施例102と同様な方法で反応させ、エタノールで洗浄し、2-[N-メチル-N-(キノリン-6-イル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン・塩酸塩324mgを得た。

融点：217-221℃

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 3.66 (3H, s), 7.54-7.61 (1H, m),
7.78-7.85 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m),
8.30-8.41 (2H, m), 8.50-8.55 (1H, m),
8.65-8.72 (2H, m), 9.13-9.19 (1H, m)

実施例123

2,3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(2-ヒドロキシエチル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下水素化リチウム60mg (7.6mmol)、DMF10mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン1600mg (5.5mmol)とDMF10mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン溶液を5分間かけて滴下し、さらに2時間攪拌した。この混合物に2-ブロモエタノール1034mgとDMF4mlの混合物を加え22時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒: 酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/1)し、低極性物質として2,3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(2-ヒドロキシエチル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン1.48gを、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニ

ル) - N - (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 220mgを得た。

1) 2, 3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル) イミノ] - 3-(2-ヒドロキシエチル) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点: 148°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.70 (2H, dt, J=6.0, 7.6 Hz),
4.38 (2H, t, J=7.6 Hz),
4.87 (1H, t, J=6.0 Hz),
6.95 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.47 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.49 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル) - N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点: 177-178°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.66 (2H, dt, J=5.6, 6.0 Hz),
4.07 (2H, t, J=6.0 Hz),
4.92 (1H, t, J=5.6 Hz),
7.56 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
7.62 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.68 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.50 (1H, dd, J=0.9, 8.0 Hz),
8.69 (1H, dd, J=0.9, 4.8 Hz).

実施例 124

2, 3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル) イミノ] - 3-(2-メト

キシエチル) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン及び
2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4
H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下水素化リチウム 26 mg (3.3 mmol)、DMF 5 ml
の混合物を 100 ml のフラスコに入れた。このフラスコに 2-(4-クロロア
ニリノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 800 m
g (2.8 mmol) と DMF 10 ml の溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌
下 2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジ
ン-4-オン溶液を 4 分間かけて滴下し、さらに 50 分間攪拌した。この混合物
に 2-ブロモエチルメチルエーテル 576 mg と DMF 2 ml の混合物を加え 2
1 時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エ
チルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウ
ムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲル
カラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル/ノルマルヘキサン＝
1/2）し、低極性物質として 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-
ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-
チアジン-4-オン 261 mg を、高極性物質として 2-[N-(4-クロ
ロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4H-ピリド [3, 2-
e] - 1, 3-チアジン-4-オン 79 mg を得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-(2-メ
トキシエチル)-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点：108-109°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.30 (3H, s),

3.67 (2H, t, J = 6.0 Hz),

4.48 (2H, t, J = 6.0 Hz),

6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz),

7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz),

7.51 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),

8. 50 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),

8. 70 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 124-126°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 3. 22 (3H, s),

3. 57 (2H, t, $J=5.6$ Hz),

4. 19 (2H, t, $J=5.6$ Hz),

7. 56 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),

7. 58 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 69 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8. 51 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz),

8. 69 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz).

実施例 125

酢酸 2-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]エチルエステル及び酢酸 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]エチルエステル・0.5フマル酸塩

アルゴン雰囲気下水素化リチウム34mg (4.3mmol)、DMF 5mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン804mg (2.8mmol)とDMF 10mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン溶液を5分間かけて滴下し、さらに50分間攪拌した。この混合物に2-ブロモエチルアセテート704mgとDMF 1mlの混合物を加え22時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで

乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝1／1）し、低極性物質として酢酸 2-〔2-（4-クロロフェニル）イミノ-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-3-イル〕エチルエステル708mgを、高極性物質として酢酸 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（4-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-2-イル）アミノ〕エチルエステル96mgを得た。酢酸 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（4-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-2-イル）アミノ〕エチルエステル89mgとエタノール5mlの混合物にフマル酸14mgを加え室温下1時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し、エタノールから再結晶することで104mgの酢酸 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（4-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-2-イル）アミノ〕エチルエステル・0.5フマル酸塩を得た。

1) 酢酸 2-〔2-（4-クロロフェニル）イミノ-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-3-イル〕エチルエステル

融点：151-152°C

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

δ：1.97（3H, s）,
4.39（2H, t, J=5.6Hz）,
4.55（2H, t, J=5.6Hz）,
6.96（2H, d, J=8.8Hz）,
7.48（2H, d, J=8.8Hz）,
7.51（1H, dd, J=4.8, 8.0Hz）,
8.51（1H, dd, J=1.6, 8.0Hz）,
8.70（1H, dd, J=1.6, 4.8Hz）.

2) 酢酸 2-〔N-（4-クロロフェニル）-N-（4-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-2-イル）アミノ〕エチルエステル・0.

5 フマル酸塩

融点：108－109° C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.94 (3H, s),
4.28 (4H, m),
6.63 (1H, s),
7.57 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz),
8.52 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
8.70 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz),
13.11 (1H, bs)

実施例126

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-(2-オキソプロピル)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン及び
2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-オキソプロピル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下水素化リチウム26mg (3.3mmol)、DMF 5mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン800mg (2.8mmol)とDMF 10mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン溶液を3分間かけて滴下し、さらに30分間攪拌した。この混合物にクロロアセトン332mgとDMF 2mlの混合物を加え8時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒：酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/1)し、低極性物質として2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-(2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ーオキソプロピル) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 487mg を、高極性物質として 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-オキソプロピル) アミノ] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 267mg を得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル) イミノ] - 2, 3-ジヒドロ-3-(2-オキソプロピル) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点: 160-161°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2.25 (3H, s),
5.14 (2H, s),
6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.54 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
8.50 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
8.74 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(2-オキソプロピル) アミノ] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

融点: 197°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2.20 (3H, s),
4.91 (2H, s),
7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.59 (1H, dd, J = 4.4, 8.0 Hz),
7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz),
8.50 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz),
8.71 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz).

実施例 127

2-[2-[(4-クロロフェニル) イミノ] - 2, 3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-3-イル] 酢酸 エチル

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

エステル及び2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]酢酸 エチルエステル

アルゴン雰囲気下水素化リチウム32mg (4.0mmol)、DMF 7mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン1.0g (3.5mmol)とDMF 12mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン溶液を5分間かけて滴下し、さらに20分間攪拌した。この混合物にブromo酢酸エチル605mgとDMF 4mlの混合物を加え11時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/1）し、低極性物質として2-[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]酢酸 エチルエステル830mgを、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]酢酸 エチルエステル350mgを得た。

1) 2-[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]酢酸 エチルエステル

融点：131-133°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz),
4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz),
5.01 (2H, s),
6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz),

7. 55 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),

8. 53 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz),

8. 75 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]酢酸 エチルエステル

融点: 178-179°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1. 22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),

4. 18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz),

4. 77 (2H, s),

7. 60 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),

7. 63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

7. 70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

8. 52 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz),

8. 72 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz).

実施例 128

2-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]アセトアミド及び
2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトアミド

アルゴン雰囲気下水素化リチウム34mg (4.3mmol)、DMF 5mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン800mg (2.8mmol)とDMF 5mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン溶液を4分間かけて滴下し、さらに40分間攪拌した。この混合物に2-ブロモアセタミド571mgとDMF 2mlの混合物を加え23時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝3／1）し、低極性物質として2-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]アセトアミド144mgを、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトアミド67mgを得た。

1) 2-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]アセトアミド

融点：213-215°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.80 (2H, s),
6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.15 (1H, bs),
7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.53 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz),
7.65 (1H, bs),
8.51 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz),
8.72 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトアミド

融点：249-251°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.58 (2H, bs),
6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.25 (1H, bs),
7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.58 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz),
7.68 (1H, bs),

8. 51 (1H, dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz),

8. 70 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz).

実施例 129

[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]アセトニトリル及び2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル

アルゴン雰囲気下水素化リチウム26mg (3.3mmol)、DMF 5mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン800mg (2.8mmol)とDMF 10mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン溶液を3分間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。この混合物にクロロアセトニトリル313mgとDMF 1mlの混合物を加え3時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒: 酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/1)し、低極性物質として[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]アセトニトリル805mgを、高極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル70mgを得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]アセトニトリル

融点: 146°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 5.22 (2H, s),

7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

7. 51 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
7. 55 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0 \text{ Hz}$),
8. 54 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz}$),
8. 74 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8 \text{ Hz}$).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル

融点: $209-210^{\circ} \text{C}$

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 5. 16 (2H, s),
7. 62 (1H, dd, $J = 4.4, 8.0 \text{ Hz}$),
7. 67 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
7. 76 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
8. 56 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz}$),
8. 74 (1H, dd, $J = 1.6, 4.4 \text{ Hz}$).

実施例 130

[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]アセトニトリル 658 mg (2 mmol) と DMF 8 ml の混合物を 50 ml のフラスコに入れた。このフラスコに攪拌下アジ化ナトリウム 1.30 g と塩化アンモニウム 1.07 g を加え、 120° で 4 時間攪拌した。得られた反応混合物を自然冷却した後、水にあげ、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを冷エタノールで洗うことで、2, 3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 512 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 5.74 (2H, s),
6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.56 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),
8.54 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz),
8.76 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz).

質量分析値 (m/z) : 372.4 (M^+)

実施例 131

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル74mg (0.23mmol)とDMF 1mlの混合物を20mlのフラスコに入れた。このフラスコに攪拌下アジ化ナトリウム146mgと塩化アンモニウム120mgを加え、120度で4時間攪拌した。得られた反応混合物を自然冷却した後、水にあげ、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを冷エタノールで洗うことで、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン30mgを得た。

融点 : 258-259°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 5.53 (2H, bs),
7.60 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),
7.67 (4H, m),
8.51 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz),
8.72 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz)。

実施例 132

[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-3-(3-ピ

リジルメチル)] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン
及び 2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - (3 - ピリジルメチル) アミノ]
- 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下水素化リチウム 76 mg (9.6 mmol)、DMF 5 ml
の混合物を 100 ml のフラスコに入れた。このフラスコに 2 - (4 - クロロア
ニリノ) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 800 m
g (2.8 mmol) と DMF 10 ml の溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌
下 2 - (4 - クロロアニリノ) - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジ
ン-4-オン溶液を 5 分間かけて滴下し、さらに 75 分間攪拌した。この混合物
に 3 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩 680 mg と DMF 5 ml の混合物を加
え 92 時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢
酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ノルマルヘキサ
ン = 1 / 3 → 5 / 1) し、低極性物質として [2 - [(4 - クロロフェニル) イ
ミノ] - 2, 3-ジヒドロ-3 - (3 - ピリジルメチル)] - 4H-ピリド [3,
2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 690 mg を、高極性物質として 2 - [N
- (4 - クロロフェニル) - N - (3 - ピリジルメチル) アミノ] - 4H-ピリ
ド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オン 141 mg を得た。

1) [2 - [(4 - クロロフェニル) イミノ] - 2, 3-ジヒドロ-3 - (3 -
ピリジルメチル)] - 4H-ピリド [3, 2-e] - 1, 3-チアジン-4-オ
ン

融点 : 132 - 133 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.50 (2H, s),
6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.36 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.52 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),

7. 85 (1H, dt, $J = 1.6, 8.0$ Hz),

8. 48 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz),

8. 51 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz),

8. 67 (1H, d, $J = 1.6$ Hz),

8. 71 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]
-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

融点: 220-221°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 5. 33 (2H, s),

7. 35 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),

7. 46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

7. 59 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz),

7. 62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

7. 78 (1H, dt, $J = 2.0, 8.0$ Hz),

8. 49 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz),

8. 51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),

8. 54 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz),

8. 71 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz).

実施例 133

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン

アルゴン雰囲気下水素化リチウム 31 mg (3.9 mmol)、DMF 5 ml の混合物を 100 ml のフラスコに入れた。このフラスコに 2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン 800 mg (2.8 mmol) と DMF 10 ml の溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下 2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン溶液を 5 分間かけて滴下し、さらに 45 分間攪拌した。この混合物

に3-ブロモ-1, 2-プロパンジオール642mgとDMF 2mlの混合物を加え23時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝1／1）し、2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン467mgを得た。

融点：123-125°C

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

δ：3.42 (2H, dd, J=5.6, 5.6Hz),
 4.02 (1H, m),
 4.25 (1H, dd, J=4.8, 13.2Hz),
 4.49 (1H, dd, J=8.0, 13.2Hz),
 4.58 (1H, t, J=5.6Hz),
 4.84 (1H, d, J=5.2Hz),
 6.93 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 8.49 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
 8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

実施例134

4-[2-((4-クロロフェニル)イミノ)-4-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-3-イル]ブタン酸 エチルエステル

水素化リチウム34mg (4.3mmol)、DMF 16ml、2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン800mg (2.8mmol)、4-ブロモ酪酸エチルエステル833mgを用いて実施例127と同様な方法で反応、後処理させ、得られた残さを、シリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝1／3）し、4-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]酪酸 エチルエステル1.19 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz),
 2.01 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.2 Hz),
 3.97 (2H, q, J=7.2 Hz),
 4.33 (2H, t, J=6.8 Hz),
 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz),
 7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz),
 8.49 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz),
 8.69 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

元素分析値 (C₁₉H₁₈ClN₃O₃Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	56.50	4.49	10.40	7.94	8.78
実験値	56.19	4.48	10.32	7.99	8.71

実施例 135

2-[2-[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]エチル]イソインドール-1,3-ジオン

水素化リチウム30 mg (3.8 mmol)、DMF 17 ml、2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン800 mg (2.8 mmol)、N-(2-ブロモエチル)-フタルイミド1.12 gを用いて実施例127と同様な方法で反応、後処理し、得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝1／2）し、2-[2-[2-(4-クロロフェニル)イミノ-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3

－イル] エチル] イソインドリン－1, 3－ジオン 883 mg を得た。

融点：183－184°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 4.08 (2H, t, J = 5.2 Hz),
4.59 (2H, t, J = 5.2 Hz),
6.44 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.48 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz),
7.84 (4H, s),
8.41 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),
8.69 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

実施例 136

2－[(4－クロロフェニル)イミノ]－3－([1, 3]ジオキサラン－2－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－4H－ピリド[3, 2－e]－1, 3－チアジン－4－オン及び2－[N－(4－クロロフェニル)－N－([1, 3]ジオキサラン－2－イルメチル)アミノ]－4H－ピリド[3, 2－e]－1, 3－チアジン－4－オン

アルゴン雰囲気下2－(4－クロロアニリノ)－4H－ピリド[3, 2－e]－1, 3－チアジン－4－オン 290 mg (1.0 mmol) と DMSO 1.4 ml の混合物を 30 ml のフラスコに入れた。このフラスコに攪拌下カリウム t－ブトキシド 113 mg (1.0 mmol) を加え、1時間攪拌した。この混合物にヨウ化カリウム 10 mg (0.06 eq) を加えた後、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキサラン 484 mg を加え 15時間攪拌した。反応後、この反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（溶出溶媒：酢酸エチル／ノルマルヘキサン＝1／2）し、低極性物質として2－[(4－クロロフェニル)イミノ]－3－([1, 3]ジオキサラン－2－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－4H－ピリド[3, 2－e]－1, 3－チアジン－4－オン 36 mg を、高

極性物質として2-[N-(4-クロロフェニル)-N-([1,3]ジオキソラン-2-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン20mgを得た。

1) 2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-([1,3]ジオキソラン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

融点: 121-122°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.85 (2H, m),
3.97 (2H, m),
4.44 (2H, d, J=5.2 Hz),
5.40 (1H, t, J=5.2 Hz),
6.96 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.48 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.52 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.71 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-クロロフェニル)-N-([1,3]ジオキソラン-2-イルメチル)アミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.81 (2H, m),
3.87 (2H, m),
4.14 (2H, d, J=4.4 Hz),
5.27 (1H, t, J=4.4 Hz),
7.57 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
7.60 (2H, d, J=8.4 Hz),
7.68 (2H, d, J=8.4 Hz),
8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),

8. 69 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz).

質量分析値 (m/z) : 376 ($M^+ + 1$)

実施例 137

[2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]酢酸

2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]酢酸 エチルエステル 99 mg (0.3 mmol) とエタノール 1 ml の混合物を 50 ml のフラスコに入れた。このフラスコに攪拌下、水酸化カリウム 52 mg とエタノール 2 ml の混合溶液を加え、100度にて2時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水を加え酢酸エチルで洗浄した。洗浄後の水層を2規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、冷エタノールで洗浄し、2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-3-イル]酢酸 90 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 348 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	51.80	2.90	12.08	9.22	10.19
実験値	52.16	2.93	11.86	9.42	10.18

実施例 138

4-クロロ-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)アセトアニリド

2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 1.826 g (6.30 mmol)、ピリジン 30 ml の混合物を 60℃ の油浴上で 30 分間攪拌し、溶解させた。この溶液に、無水酢酸 1.3 g を 5 分間かけて、同温で滴下しさらに 1 晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、約 1000 ml の氷水に開け析出する結晶を濾取し、水洗し、減圧下乾燥

させた。この粗結晶をジオキサソージソプロピルエーテルより再結晶して、4-クロロ-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アセトアニリド991mgを得た。

融点：223.5-224.5℃(分解)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 2.20 (3H, s), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz),
7.49 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz),
7.51 (2H, d, J=8.8Hz),
8.59 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
8.77 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

実施例139

N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)-3-アミノプロピオニトリル

2-クロロニコチン酸1.00g、塩化チオニル5ml、DMF2滴、アセトン10ml、N-(4-クロロフェニル)-3-アミノプロピオニトリル1.15g、アセトン10mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)-3-アミノプロピオニトリル1.38gを得た。

融点：177-178℃

元素分析値(C₁₆H₁₁N₄O S Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	56.06	3.23	16.34	9.35	10.34
実験値	56.00	3.20	16.18	9.25	10.42

実施例140

N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)-4-アミノブチロニトリル

2-クロロニコチン酸2.35g、塩化チオニル5ml、DMF2滴、アセトン15ml、N-(4-クロロフェニル)-4-アミノブチロニトリル2.90

g、アセトン15mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-4-アミノブチロニトリル2.05gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ; 1.88-1.95 (2H, m),
 2.65 (2H, t, J=6.8Hz),
 4.10 (2H, t, J=7.2Hz),
 7.51-7.59 (1H, m),
 7.66 (2H, d, J=6.4Hz),
 7.71 (2H, d, J=6.4Hz),
 8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
 8.69 (1H, dd, J=2.4, 4.8Hz).

融点: 139-140°C

実施例141

N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-5-アミノバレロニトリル

2-クロロニコチン酸1.92g、塩化チオニル5ml、DMF2滴、アセトン15ml、N-(4-クロロフェニル)-5-アミノバレロニトリル1.92g、アセトン15mlを用いて、実施例57と同様な方法で反応させ、エタノールより再結晶し、N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-2-イル)-5-アミノバレロニトリル0.85gを得た。

融点: 134-135°C

元素分析値 (C₁₈H₁₅N₄O S Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	58.30	4.08	15.11	8.65	9.56
実験値	58.06	4.04	15.08	8.58	9.68

実施例142

2, 3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(5-ヒドロキシペンチル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン
アルゴン雰囲気下水素化リチウム35mg(4.4mmol)、DMF 5mlの混合物を100mlのフラスコに入れた。このフラスコに2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン800mg(2.8mmol)とDMF 10mlの溶液を入れた滴下漏斗を接続し、攪拌下2-(4-クロロアニリノ)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン溶液を5分間かけて滴下し、さらに1.5時間攪拌した。この混合物に5-クロロ-1-ペンタノール508mgとDMF 4mlの混合物を加え158時間攪拌した。反応後、この混合物を減圧下濃縮し得られた残さに水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒: 酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/1)し、2, 3-ジヒドロ-2-[(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(5-ヒドロキシペンチル)-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン156mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.38(2H, m),
1.48(2H, m),
1.73(2H, quint, J=7.2Hz),
3.40(2H, q, J=6.0Hz),
4.26(2H, t, J=7.6Hz),
4.35(1H, t, J=4.8Hz),
6.95(2H, d, J=8.8Hz),
7.47(2H, d, J=8.8Hz),
7.50(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
8.49(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
8.69(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

質量分析値(m/z): 376(M⁺+1)

実施例 143

2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン

2-クロロニコチン酸クロリド 278 mg、チオシアン酸アンモニウム 120 mg、2-(メチルアミノ)ベンゾ[b]チオフェン 258 mg、アセトン 6 ml を用いて、実施例 102 と同様な方法で反応させ、エタノール-酢酸エチルより再結晶し、2-[N-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン 143 mg を得た。

融点：220-221℃

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₃O S₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	59.06	3.41	12.91	19.71
実験値	58.82	3.36	12.75	19.64

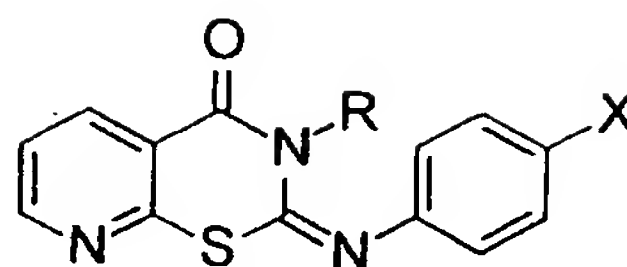
以下、実施例で得られた化合物の化学構造式を下表に示す。

ただし、表中の記号は以下の意味を有する。

Me : メチル基、Et : エチル基、Pr : プロピル基、Bu : ブチル基

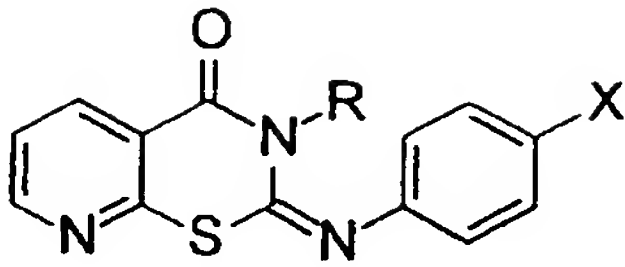
Ac : アセチル基、Ph : フェニル基、Bn : ベンジル基

表 3



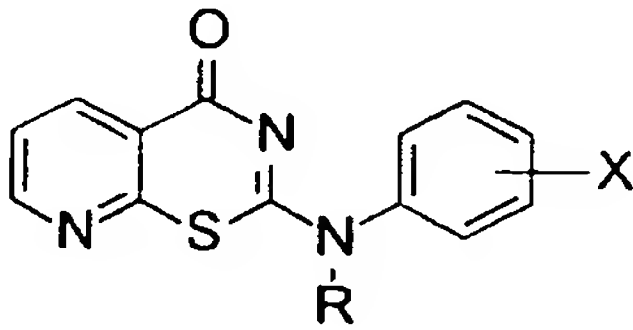
実施例	R	X	実施例	R	X
1	H	Me	2	H	Cl
3	H	Br	4	H	I
5	H	H	6	H	NO ₂
7	H	CN	8	H	OMe
9	H	CF ₃	10	H	COOEt
11-1)	n-Pr	Me	12-1)	i-Pr	Me
13-1)	n-Bu	Me	14-1)	CH ₂ CH=CH ₂	Me
15-1)	Bn	Me	16-1)	Me	Br
17-1)	n-Pr	Br	18-1)	Bn	Br
19-1)	Et	Cl	20-1)	n-Pr	Cl
21-1)	Bn	Cl	22-1)	n-Pr	I
23-1)	n-Pr	CN	24-1)	Bn	CN
25-1)	Me	OMe	26-1)	Et	OMe
27-1)	n-Pr	OMe	28-1)	i-Pr	OMe
29-1)	n-Bu	OMe	30-1)	CH ₂ CH=CH ₂	OMe
31-1)	Bn	OMe	32-1)	(CH ₂) ₂ NEt ₂	OMe
33-1)	Me	CF ₃	34-1)	Bn	COOEt
35	Me	Me	36	Et	Me
37	Me	Cl	38	Me	I
39	Me	CN	40	Me	NO ₂
41	n-Pr	NO ₂	42	Bn	NO ₂
43	Bn	I	44	Me	H
45	Et	H	46	n-Pr	H
47	i-Pr	H	48	n-Bu	H
49	CH ₂ CH=CH ₂	H	50	Bn	H
51	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Me	52	(CH ₂) ₂ NEt ₂	H
53	n-Pr	CF ₃	54	Bn	CF ₃
55	Me	COOEt	56	n-Pr	COOEt
103-1)		Cl	104-1)		Cl
105-1)	CH ₂ C≡CH	Cl	123-1)	CH ₂ CH ₂ OH	Cl

表 4



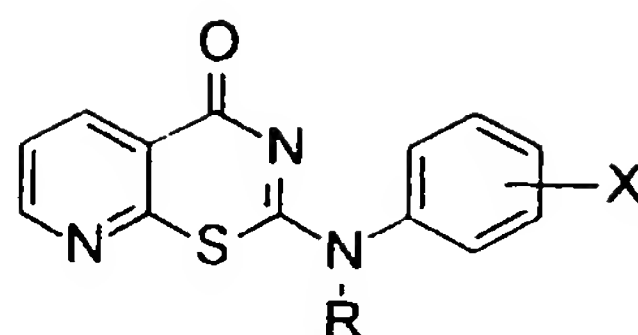
実施例	R	X	実施例	R	X
124-1)	CH ₂ CH ₂ OMe	Cl	125-1)	CH ₂ CH ₂ O [○] CCH ₃	Cl
126-1)	CH ₂ C(=O)CH ₃	Cl	127-1)	CH ₂ C(=O)OEt	Cl
128-1)	CH ₂ C(=O)NH ₂	Cl	129-1)	CH ₂ CN	Cl
130	CH ₂ -C(=N-NH)-N	Cl	132-1)	CH ₂ -C ₅ H ₄ N	Cl
133	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	Cl	134	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O [○] CCH ₃	Cl
135	CH ₂ CH ₂ -N-C(=O)-C ₆ H ₄ -C(=O)-N	Cl	136-1)	CH ₂ -C ₂ H ₄ O	Cl
137	CH ₂ COOH	Cl	142	CH ₂ (CH ₂) ₄ OH	Cl

表 5



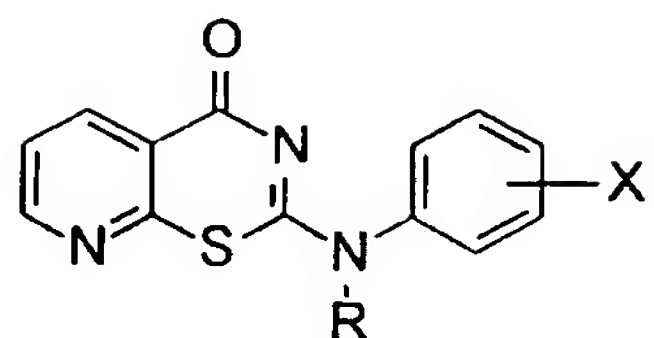
実施例	R	X	実施例	R	X
11-2)	n-Pr	<i>p</i> -Me	12-2)	i-Pr	<i>p</i> -Me
13-2)	n-Bu	<i>p</i> -Me	14-2)	allyl	<i>p</i> -Me
15-2)	Bn	<i>p</i> -Me	16-2)	Me	<i>p</i> -Br
17-2)	n-Pr	<i>p</i> -Br	18-2)	Bn	<i>p</i> -Br
19-2)	Et	<i>p</i> -Cl	20-2)	n-Pr	<i>p</i> -Cl
21-2)	Bn	<i>p</i> -Cl	22-2)	n-Pr	<i>p</i> -I
23-2)	n-Pr	<i>p</i> -CN	24-2)	Bn	<i>p</i> -CN
25-2)	Me	<i>p</i> -OMe	26-2)	Et	<i>p</i> -OMe
27-2)	n-Pr	<i>p</i> -OMe	28-2)	i-Pr	<i>p</i> -OMe

表 6



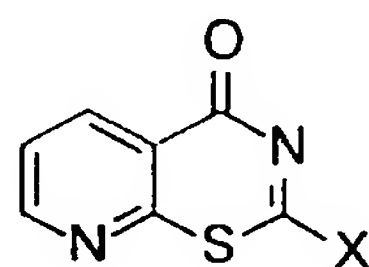
実施例	R	X	実施例	R	X
29-2)	n-Bu	<i>p</i> -OMe	30-2)	CH ₂ CH=CH ₂	<i>p</i> -OMe
31-2)	Bn	<i>p</i> -OMe	32-2)	(CH ₂) ₂ NEt ₂	<i>p</i> -OMe
33-2)	Me	<i>p</i> -CF ₃	34-2)	Bn	<i>p</i> -COOEt
57	Et	<i>p</i> -Me	58	Me	H
59	n-Pr	H	60	i-Pr	H
61	Bn	H	62	Et	<i>p</i> -Br
63	Me	<i>p</i> -NO ₂	64	Me	<i>p</i> -Cl
65	n-Pr	<i>p</i> -CF ₃	66	Bn	<i>p</i> -CF ₃
67	Me	<i>p</i> -COOEt	68	n-Pr	<i>p</i> -COOEt
72	Me	<i>m</i> -Me	73	Me	<i>o</i> -Me
75	Me	<i>p</i> -OCF ₃	87	Et	<i>m</i> -OMe
88	Et	<i>p</i> -i-Pr	89	Et	<i>p</i> -Ac
93	Me	<i>p</i> -NHOH	94	Me	<i>p</i> -NH ₂
98	CH ₂ CH ₂ OH	H	102	Me	<i>p</i> -F
103-2)		<i>p</i> -Cl	104-2)		<i>p</i> -Cl
105-2)	CH ₂ C≡CH	<i>p</i> -Cl	112	Me	<i>p</i> -
113	Me	<i>p</i> -Ph	114	Me	<i>p</i> -CH ₂ CN
115	Me	<i>p</i> -CH ₂	116	Me	<i>p</i> -CH ₂ COOH
117	Me	<i>p</i> -COOH	123-2)	CH ₂ CH ₂ OH	<i>p</i> -Cl
124-2)	CH ₂ CH ₂ OMe	<i>p</i> -Cl	125-2)	CH ₂ CH ₂	<i>p</i> -Cl
126-2)		<i>p</i> -Cl	127-2)		<i>p</i> -Cl
128-2)		<i>p</i> -Cl	129-2)	CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl
131		<i>p</i> -Cl	132-2)		<i>p</i> -Cl

表 7



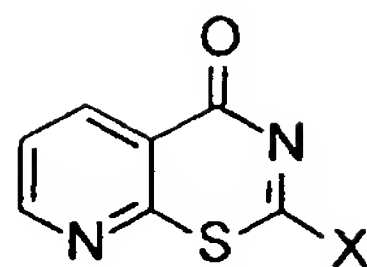
実施例	R	X	実施例	R	X
136-2)		<i>p</i> -Cl	138		<i>p</i> -Cl
139	CH ₂ CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl	140	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl
141	CH ₂ (CH ₂) ₄ CN	<i>p</i> -Cl			

表 8



実施例	X	実施例	X
74		77	
78		79	
81		85	
86		90	
97		99	
100		118	

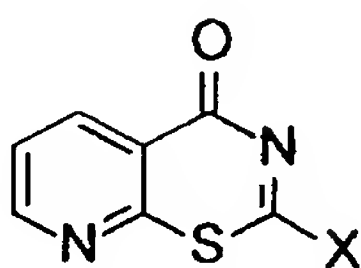
表 9



実施例	X
119	
121	
143	

実施例	X
120	
122	

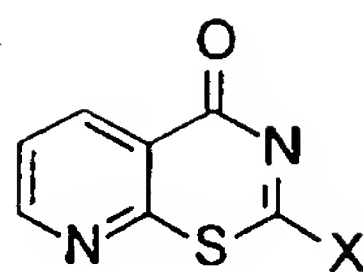
表 10



実施例	X
69	
71	
80	
84	
106	

実施例	X
70	
76	
83	
91	
107	

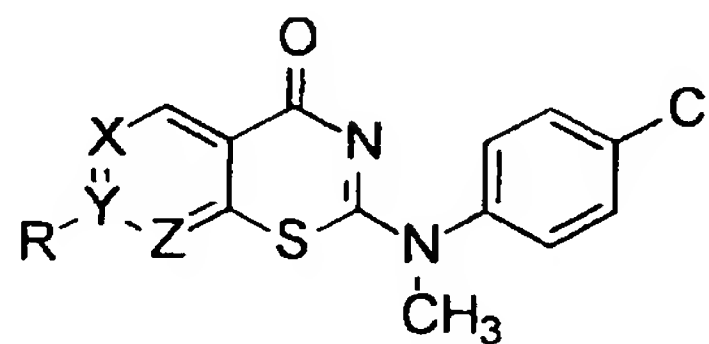
表 1 1



実施例	X
108	
110	

実施例	X
109	
111	

表 1 2



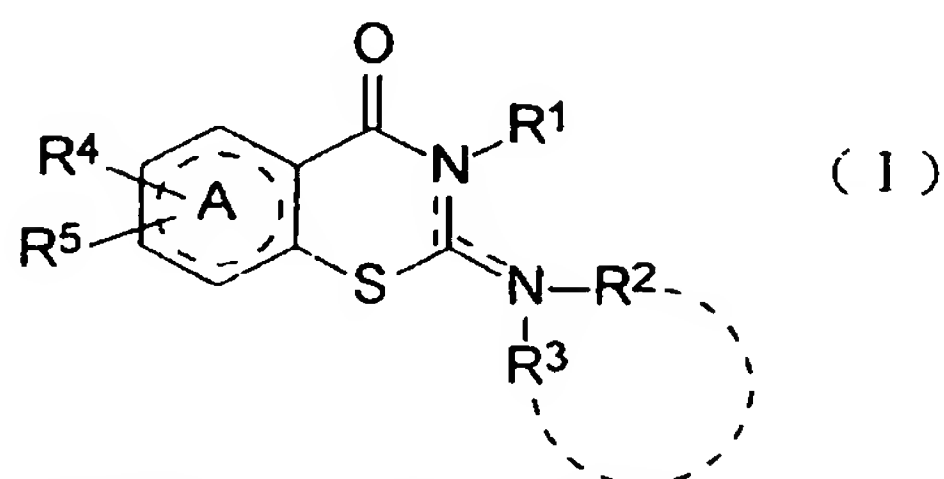
実施例	X	Y	Z	R
82	CH	C	N	CH ₃
92	CH	C	N	Ph
95	CH	N	CH	なし
96	N	C	CH	H

表 1 3

実施例	構造式
101	

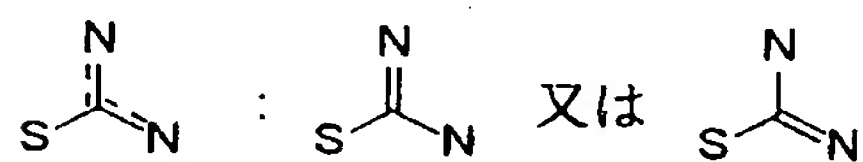
請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

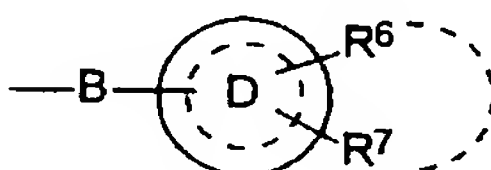


(式中の記号は以下の意味を示す)

A環：ピリジン環



R¹及びR³：どちらか一方は存在せず、他方は水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又は低級アルカノイル基

R²：式  で示される基、又は低級アルキル基を置換基として有していても良く、窒素原子を有していても良いモノ若しくはオリゴシクロアルカン

B：結合又は低級アルキレン基

D環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良い、5乃至6員芳香環

R⁶及びR⁷：同一又は異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、又は隣接するR⁶とR⁷は一体となって窒素原子、酸

素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良く、低級アルキル基を置換基として有していても良い5乃至7員環を形成しても良い

但し、 R^2 と R^3 とは一体となって他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基を有していても良いベンゼン環と縮合していても良く、置換基を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

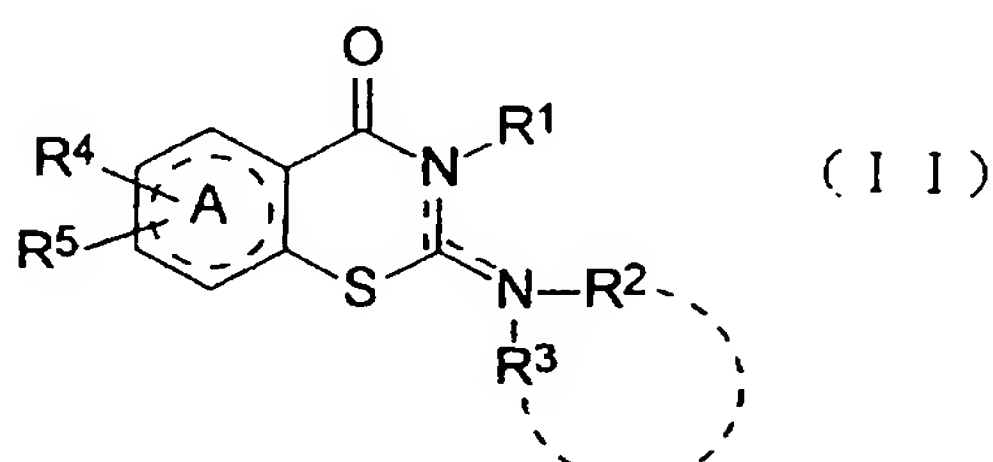
R^4 及び R^5 ：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリール基)

2. 神経細胞保護剤である請求の範囲第1項記載のカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

3. 神経変性疾患、精神疾患、疼痛及び緑内障の治療剤である請求の範囲第1項記載のカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

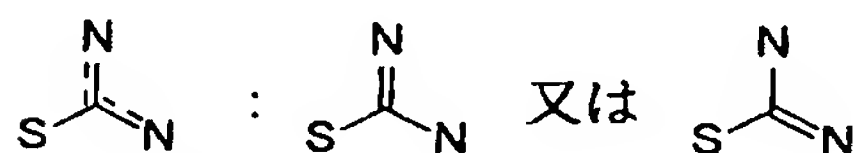
4. ハンチングトン舞踏病、パーキンソン氏病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆症、脳虚血、酸素欠乏、糖尿病、低血糖、薬物依存症、頭部外傷、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症の治療剤である請求の範囲第1項記載のカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

5. 下記一般式(I I)で示されるピリドチアジン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

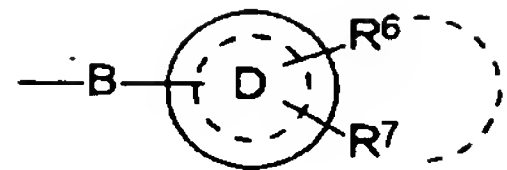


(式中の記号は以下の意味を示す)

A環：ピリジン環



R^1 及び R^3 ：どちらか一方は存在せず、他方は置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又は低級アルカノイル基

R^2 : 式  で示される基、又は低級アルキル基を置換基として有していても良く、窒素原子を有していても良いモノ若しくはオリゴシクロアルカン

B : 結合又は低級アルキレン基

D環 : 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良い、5乃至6員芳香環

R^6 及び R^7 : 同一又は異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシルアミノ基、低級アルコシアミノ基、又は隣接する R^6 と R^7 は一体となって窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有していても良く、低級アルキル基を置換基として有していても良い5乃至7員環を形成しても良い

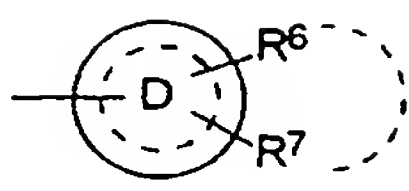
但し R^2 と R^3 は一体となって

(1) 置換基を有し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良い5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

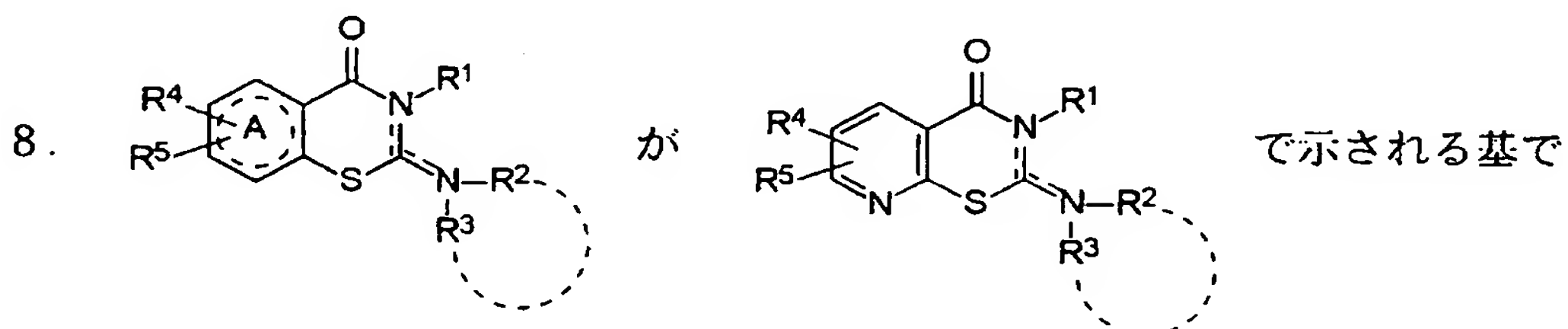
(2) 置換基を有していても良いベンゼン環と縮合し、他のヘテロ原子として窒素原子を有していても良く、置換基を有していてもよい、5乃至7員含窒素ヘテロ環を形成しても良い

R^4 及び R^5 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリール基

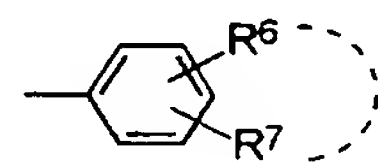
但し、 R^1 及び R^3 のどちらか一方がメチル基でBが結合の場合は、 R^6 又は R^7 のどちらか一方は水素原子以外の基を表す)

6. R^2 が式  で示される基である請求の範囲第5項記載の化合物。

7. R^1 及び R^3 のどちらか一方が存在せず、他方が置換基を有していても良い低級アルキル基である請求の範囲第6項記載の化合物。



ある請求の範囲第7項記載の化合物。

9. R^2 が式  で示される基である請求の範囲第8項記載の化合物。

10. 2-[N-メチル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン、2-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン、2-[N-メチル-N-(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン、2-[N-エチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン、2-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オキソ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-2-イル)アミノ]アセトニトリル、2-[N-(4-クロロフェニル)イミノ]-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-e]-1, 3-チアジン-4-オン又はこれらの製薬学的に許容されるその塩。

11. 請求の範囲第5乃至第10項のいずれかに記載の化合物と製薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/54, C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/54, C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Koscik, Dusan. New synthesis of 2-amino-4-oxopyrido(3,2-e)-1,3-thiazines and 1-alkyl(aryl)pyrido(3,2-e)-thiouracils. Collect. Czech. Chem. Commun. 1983. Vol. 48, No. 11, pages 3315-3328	1 - 11
A	Zawisza, Tadeusz. Pyridothiazines. II. Synthesis of 2,3-mono- and dialkyl(aryl) substituted derivatives of 3H-2-imino-4-oxopyrido(2,3-b)thiazine. Roczn. Chem. 1975. Vol. 49, No. 4, pages 743-748	1 - 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 5, 1997 (05. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

March 4, 1997 (04. 03. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/03339

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/54, C07D513/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/54, C07D513/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Koscik, Dusan. New synthesis of 2-amino-4-oxopyrido[3,2-e]-1,3-thiazines and 1-alkyl(aryl)pyrido[3,2-e]-thiouracils. Collect. Czech. Chem. Commun. 1983. vol. 48, no. 11, pages 3315-3328	1-11
A	Zawisza, Tadeusz. Pyridothiazines. II. Synthesis of 2,3-mono- and dialkyl(aryl) substituted derivatives of 3H-2-imino-4-oxopyrido[2,3-b]thiazine. Roczn. Chem. 1975. vol. 49, no. 4, pages 743-748	1-11
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05.02.97	国際調査報告の発送日 04.03.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見 秀紀 印	4C 8415
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		